

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭56-123985

⑬ Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 D 487/04  
A 61 K 31/40  
C 07 D 487/10  
// (C 07 D 487/10  
205/00  
209/00 )

識別記号  
1 0 1  
A D Z

庁内整理番号  
6736-4C  
6736-4C

⑭ 公開 昭和56年(1981)9月29日

発明の数 15  
審査請求 未請求

(全 34 頁)

⑮ 6- , 1- , 及び 2 置換-1-カルバデチアペ  
ン-2-エム-3-カルボン酸

ヤーシイ・スコツチ・プレイン  
ズ・ウオツチユング・テラス19  
5

⑯ 特 願 昭55-169746

⑰ 出 願 人 メルク・エンド・カムパニー・  
インコーポレーテッド  
アメリカ合衆国ニュージャージー  
イ・ローウェイ・イースト・リ  
ンカーン・アヴェニュー126

⑱ 出 願 昭55(1980)12月3日

優先権主張 ⑲ 1979年12月3日 ⑳ 米国(US)  
㉑ 99275

㉒ 発 明 者 バートン・ジー・クリステンセ  
ン  
アメリカ合衆国07060ニュージ

㉓ 代 理 人 弁理士 岡部正夫 外3名  
最終頁に続く

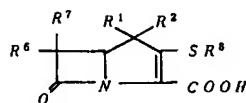
明細書の浄書(内容に変更なし)

明 細 書

1. 発明の名称 6- , 1- , 及び 2 置換-1-  
カルバデチアペン-2-エム  
-3-カルボン酸

2. 特許請求の範囲

1 構造:



を有する化合物及び医薬として受け入れら  
れ得るその塩とエステルにして; 式中、  
 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  並びに  $R^8$  は:  
水素(但し  $R^1$  と  $R^2$  は水素ではない)、  
置換されたもの及び置換されないもので:  
1~10の炭素原子を有する、アルキル、  
アルケニル及びアルキニル; シクロアルキ  
ル環に3~6の炭素原子を有し且つアルキ  
ル部分に1~6炭素原子を有する、シクロ

アルキル、シクロアルキルアルキル及びア  
ルキルシクロアルキル; 3~6炭素原子を  
有するスピロシクロアルキル; フェニル;  
アリール部分がフェニルであり且つアルキ  
ル鎖が1~6炭素原子を有する、アラルキ  
ル、アラルケニル及びアラルキニル; ヘテ  
ロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシ  
クリル及びヘテロシクリルアルキルで、但  
しここで先にあげた基に関係した単数又は  
複数の置換体が: アミノ、モノ-、ジ-、  
トリアルキルアミノ、ヒドロキシル、アル  
コキシル、メルカプト、アルキルチオ、フ  
エニルチオ、スルファモイル、アミジノ、  
グアニジノ、ニトロ、クロロ、ブromo、フ  
ルオロイオド、シアノ及びカルボキシから  
成るグループから選ばれたものであり; 且  
つそこで、先にあげた複素環部分の単数又  
は複数のヘテロ原子が、1~4酸素、窒素  
又は硫黄原子から成る群から選ばれたもの  
であり; 且つそこで、先にあげた置換体の

アルキル部分が1～6炭素を有するもの；  
から成るグループから独立に選ばれたもの  
であり； $R^6 / R^7$  が水素であり且つ、  
 $R^7 / R^6$  が1-ヒドロキシエチルである  
時には、 $R^6$  が2-アミノエチル又はその  
N-誘導体ではない、上記化合物及びその  
塩とエステル。

2  $R^1$  と  $R^2$  は、アルキル、シクロアルキル、スピロシクロアルキル、ベンジル又はフェニルから選ばれ；且つ  $R^6$  はH又はメチルであり、且つ  $R^7$  はアルキル、フェニル、アラキル又はヒドロキシル-置換アルキル、フェニル又はアラキルである、特許請求の範囲第1項による化合物。

3  $R^1$  と  $R^2$  はスピロシクロプロピル、メチル、エチル、イソプロピル、t-ブチル又はフェニルから選ばれ、且つ  $R^7$  は1-ヒドロキシエチル、メチル又はヒドロキシメチルである、特許請求の範囲第2項による化合物。

4  $R^8$  は、

H,

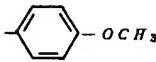
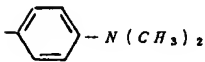
$CH_3$ ,

$(CH_2)_2NH_2$ ,

$C(CH_3)_2CH_2NH_2$ ,

$C(CH_3)_2CH_2NH-\overset{NH}{\underset{|}{C}}-H$ ,

$C(CH_3)_2CH_2NH-\overset{NH}{\underset{|}{C}}-CH_3$ ,

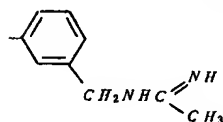
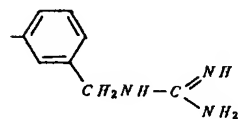
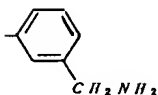
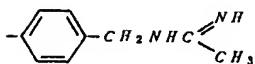
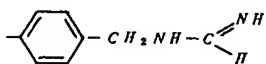
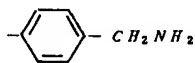


$CH_2CH_2CH_2NH_2$ ,

$CH_2CH(CH_3)NH_2$ ,

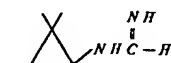
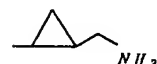
$CH_2CH_2CH_2NH-\overset{NH}{\underset{|}{C}}-H$ ,

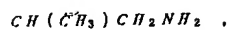
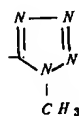
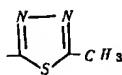
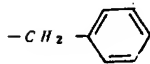
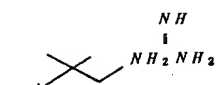
$CH_2CH_2CH_2NH-\overset{NH}{\underset{|}{C}}-CH_3$ ,



$(CH_2)_2NH-\overset{NH}{\underset{|}{C}}-H$

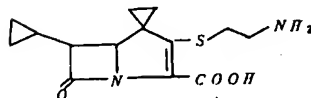
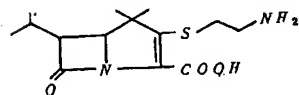
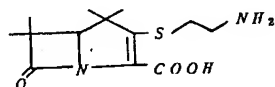
$(CH_2)_2NH-\overset{NH}{\underset{|}{C}}-CH_3$ ,





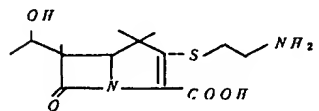
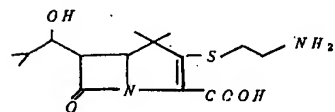
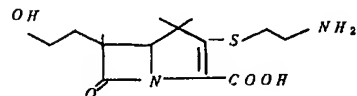
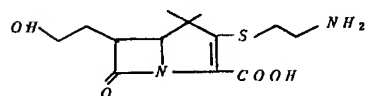
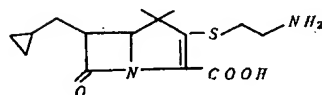
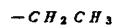
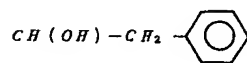
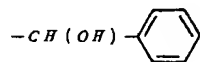
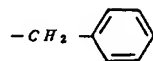
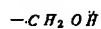
から選ばれ、そして  $R^1$  と  $R^2$  は、スピロシクロプロピル；フェニル；3～6炭素原子を有するシクロアルキル；1～6炭素原子を有するアルキル；4～9炭素原子を有するシクロプロピルアルキル；から選ばれ、特許請求の範囲第4項による化合物。

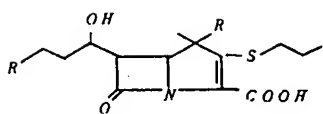
6



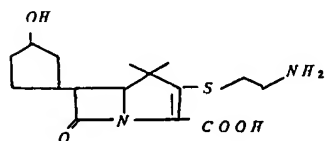
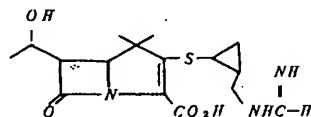
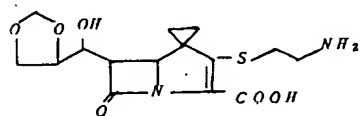
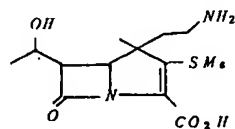
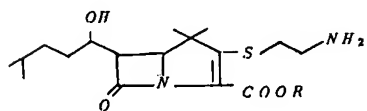
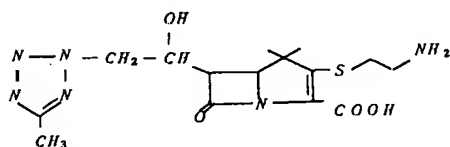
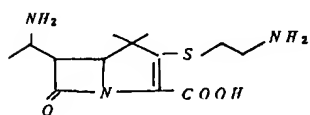
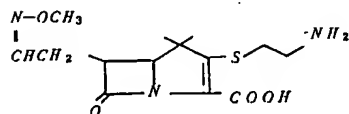
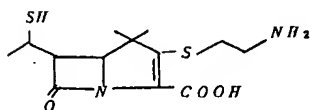
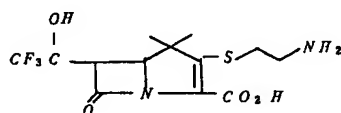
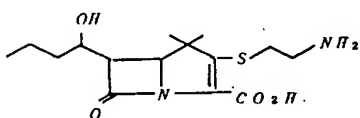
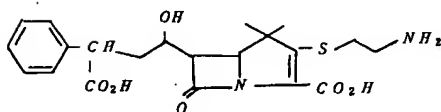
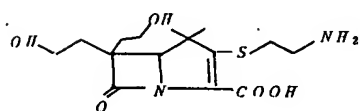
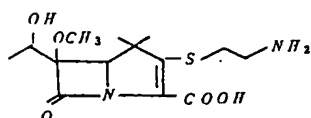
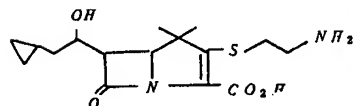
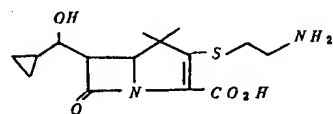
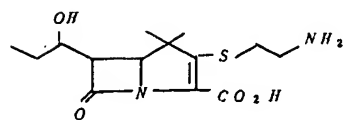
から成るグループから選ばれる、特許請求の範囲第1項による化合物。

5  $R^6$  は  $H$  もしくはメチルであり； $R^7$  は



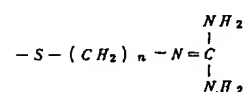
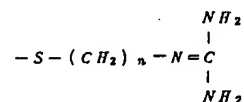
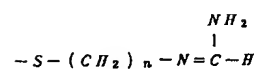
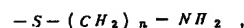
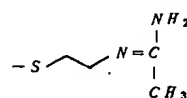
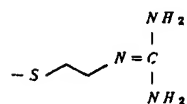
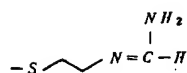


( R = フェニル、m-アミノメチルフェニル、o-p-m-ヒドロキシフェニル：  
R' はフェニル )

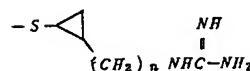
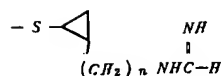


から成るグループから選ばれる、特許請求の範囲第1項による化合物。

7 アミノエチルチオ側鎖、 $-S-CH_2-CH_2-NH_2$  は、



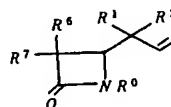
い：1～10炭素原子を有するアルキル、アルケニル、及びアルキニル；シクロアルキル環に3～6炭素原子を有し且つアルキル部分に1～6炭素原子を有するシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、及びアルキルシクロアルキル；3～6炭素原子を有するスピロシクロアルキル；フェニル；アリール部分がフェニルであり且つアルキル鎖が1～6炭素原子を有するアラルキル、アラルケニル、及びアラルキニル；ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリルアルキルでそこで先に挙げた基に関連した単数又は複数の置換体が、アミノ、モノ・ジ・トリアルキルアミノ、ヒドロキシル、アルコキシル、メルカプト、アルキルチオ、フェニルチオ、スルファモイル、アミジノ、グアニジノ、ニトロ、クロロ、ブロモ、フルオロイオド、シアノ及びカルボキシから選ばれ、且つそこで先に挙げた複素環部分の単数又は複数



$n=1, 3, 4, 5$ 又は6。

から成るグループのメンバーによつて置換される、特許請求の範囲第6項による化合物。

8 式



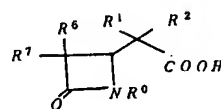
の化合物にして；ここで $R^0$ はHもしくは容易に除去し得る保護グループであり；且つここで $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^6$ 並びに $R^7$ は、水素、( $R^1$ と $R^2$ は両方共に水素であることはない)、置換された且つ置換されな

のヘテロ原子が1～4酸素、窒素又は硫黄原子から選ばれ；そしてここで前記の置換体のアルキル部分は1～6炭素原子を有するもの；

から成るグループから独立に選ばれる、前記化合物。

9  $R^0$ が、アルキル部分が1～6炭素原子を有する、トリ低級アルキルシリルである、特許請求の範囲第8項の化合物。

10 式



の化合物にして、ここで $R^0$ は水素もしくは容易に取り除くことのできる保護グループであり；且つここで $R^7$ 、 $R^6$ 、 $R^1$ 及び $R^2$ は、水素、( $R^1$ と $R^2$ は両方水素であることはない)、置換された及び置換されない；1～10の炭素原子を有するア

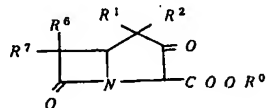
シクル、アルケニル、及びアルキニル；シクルアルキル環に 3 ～ 6 炭素原子を有し且つアルキル部分に 1 ～ 6 炭素原子を有する、シクルアルキル、シクルアルキルアルキル及びアルキルシクルアルキル；3 ～ 6 炭素原子を有するスピロシクルアルキル；アリール部分がフェニルであり且つアルキル鎖が 1 ～ 6 炭素原子を有する、アラルキル、アラルケニル、及びアラルキニル；ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリルアルキルにして、こゝで先に挙げた基に関連した単数又は複数の置換体は、アミノ、モノー・ジール・トリアルキルアミノ、ヒドロキシル、アルコキシル、メルカプト、アルキルチオ、フェニルチオ、スルファモイル、アミジノ、グアニジノ、ニトロ、クロロ、ブロモ、イオド、フルオロ、シアノ及びカルボキシから成るグループから選ばれたものであり、且つこゝで先に挙げた複素環部分の単数又は複

及びアルキニル；シクロアルキル環に3～6炭素原子を有し且つアルキル部分に1～6炭素原子を有するシクロアルキル、シクロアルキルアルキル及びアルキルシクロアルキル；3～6炭素原子を有するスピロシクロアルキル；フェニル；アリール部分がフェニルであり且つアルキル鎖が1～6炭素原子を有するアラルキル、アラルケニル及びアラルキニル；ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリルアルキルにして、こゝで先に挙げた基に関連した置換体が：アミノ、モノー・ジ・トリアルキルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシル、メルカプト、アルキルチオ、フェニルチオ、スルファモイル、アミジノ、ゲアニジノ、ニトロ、クロロ、ブロモイオド、フルオロ、シアノ及びカルボキシから成るグループから選ばれ、且つこゝで先に挙げた複素環部分の単数又は複数のヘテロ原子は1～4酸素、窒素又は硫黄原子から

複数のヘテロ原子は、1～4 酸素、窒素又は硫黄原子から選ばれたものであり；そして前記置換体のアルキル部分は1～6 炭素原子を有するもの；

から成るグループから独立に選ばれたものである前記化合物。

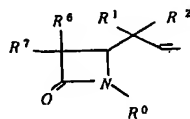
11 式



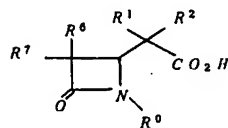
の化合物にして、こゝで  $R^0$  は水素、塩のカチオン、医薬として受け入れることのできるエステル部分、又は容易に取り除き得る保護グループであり；且つこゝで  $R^7$ 、 $R^6$ 、 $R^1$ 、及び  $R^2$  は、水素、( $R^1$  と  $R^2$  は両方共に水素であることはない)、置換された及び置換されない：1～10の炭素原子を有するアルキル、アルケニル、

成るグループから選ばれ、そして前記置換体のアルキル部分は1～6炭素原子を有するもの；から成るグループから独立に選ばれる、前記の化合物。

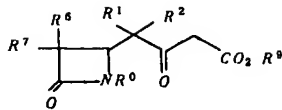
1 2



を酸化して



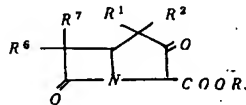
を形成し、その後、 $R^{\circ}$  が医薬として受け入れることのできるエステル部分であるか又は容易に除去し得る保護グループである、 $R^{\circ}O_2CCH_2CO_2^{\ominus}$  で処理する、ことから成る、



の製造方法。

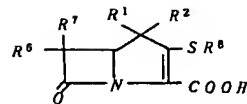
13.  $R^9O_2CCH_2CO_2^-$  は  $(R^9O_2CCH_2CO_2)_2Mg$  として用いられる、特許請求の範囲第12項の方法。

14.  $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、及び $R^8$ は独立の特許請求の範囲第1項により定義され、そして $R$ は医薬として受け入れることのできるエステル部分であるか、あるいは容易に除去し得るカルボキシル保護グループである、



を、活性化しそして次いでチオ試薬  $HSR^8$  で処理する工程から成る；構造、

を有する化合物並びに医薬として受け入れることのできる、その塩とエステルにして、ここで $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ は、水素、並びに置換された及び置換されない：1～6炭素原子を有するアルキル、2～6炭素原子を有するアラルキル、アルケニル及びアルキニル、6～10の環状炭素原子を有し且つアルキル鎖に1～6炭素原子を有するアリールとアラルキル； $O$ 、 $N$ 又は $S$ から選ばれた1～5のヘテロ原子を環に有し且つアルキル鎖に1～6の炭素原子を有するヘテロシクリル、ヘテロシクリルチオ( $R^6$ は除く)及びヘテロシクリルアルキル；3～6の環の炭素原子を有し且つアルキル部分に1～6の炭素原子を有するシクロアルキル、スピロシクロアルキル及びシクロアルキルアルキルから成るグループにして、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ 上の置換体は、ブromo、クロロ、フルオロ、イオド、ヒドロキシル、アミノ、モノー、

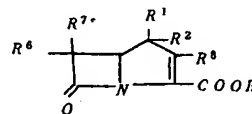


を有する特許請求の範囲第1項の化合物並びにその医薬として受け入れることのできる塩とエステルの製造方法。

15. 治療に有効な量の特許請求の範囲第1項による化合物並びにそのための医薬としてのキャリアから成る、抗生物質医薬組成物。

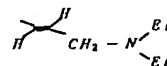
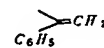
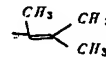
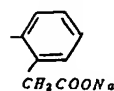
16. 抗生物質的に有効な量の、特許請求の範囲第1項による化合物を投与することから成る、治療方法。

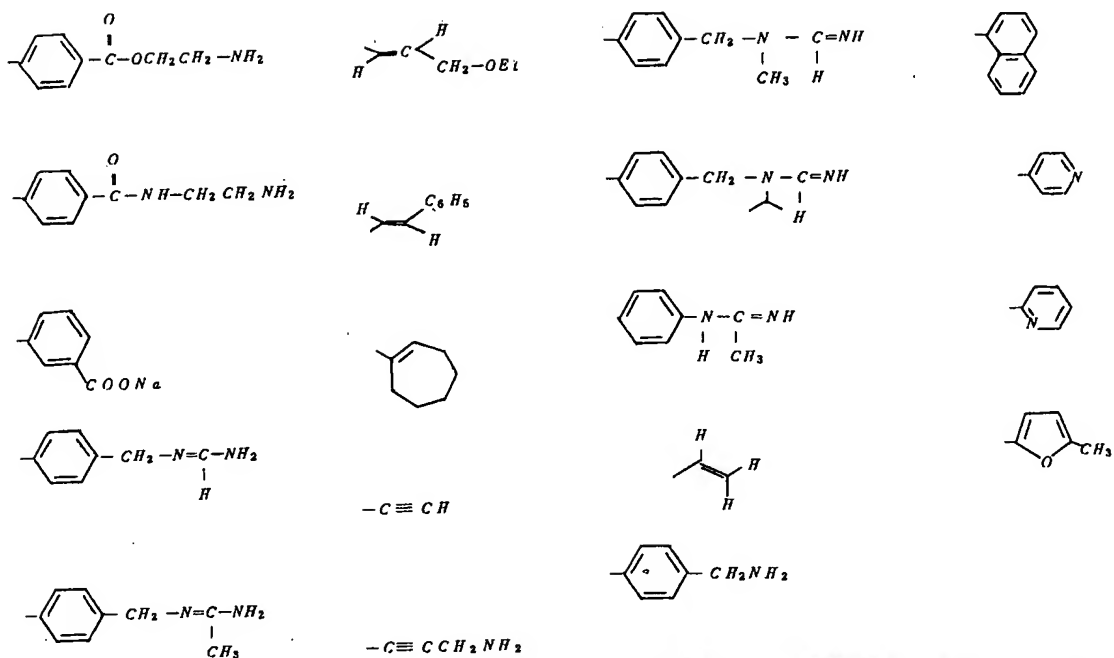
17. 構造；



ジー・トリアルキル置換アミノ(各アルキルは1～6の炭素原子を有す)、1～6炭素原子を有するアルコキシル、グアニジノ、シアノ、アミジノ及びカルボキシルから選ばれたものであり、但し $R^1$ と $R^2$ は水素ではない、グループから独立に選ばれる前記化合物、塩およびそのエステル。

18.  $R^1$ と $R^2$ は1～6の炭素原子を有するアルキル、スピロシクロプロピル、ベンジルもしくはフェニルであり； $R^6$ は水素でありそして $R^7$ は置換されたあるいは置換されない；置換体は $OH$ 又は $NH_2$ である、1～6の炭素原子を有するアルキル又はフェニルアルキルであり、そして $R^8$ は：





から選ばれる、特許請求の範囲第17項による化合物。

19 R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> は、メチル、エチル、イソ

プロピル、シクロプロピル、t-ブチル又はフェニルであり；R<sup>7</sup> は1-ヒドロキシエチル、メチル、又はヒドロキシメチル；且つR<sup>6</sup> は水素である；特許請求の範囲第18項による化合物。

20 R<sup>8</sup> が：

水素、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、  
-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、

、、

、、

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、

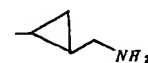
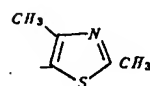
-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-C(=NH)CH<sub>3</sub>、

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-C(=NH)CH<sub>3</sub>、、

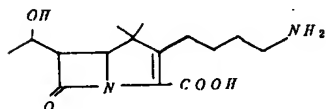
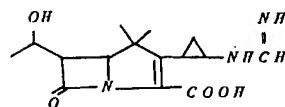
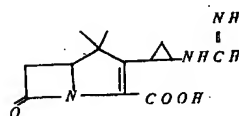
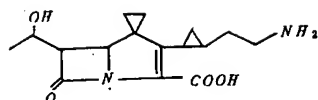
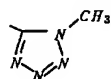
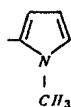
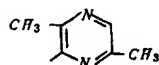
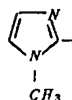
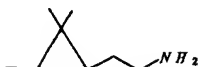
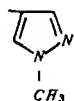
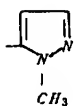
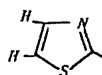
、、

、、

、







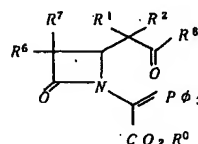
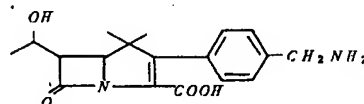
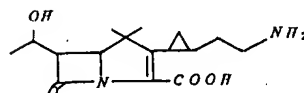
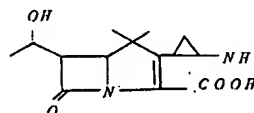
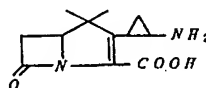
から選ばれる、特許請求の範囲第17項による化合物。

23  $\phi$  がフェニルであり、そして  $R^0$  が医薬として受け入れられるエステル部分又は容易に除去し得る閉鎖基である

から成るグループから選ばれる、特許請求の範囲第1~19項による化合物。

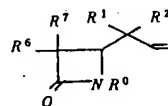
21  $R^1$  と  $R^2$  は、1~6の炭素原子を有するアルキル、フェニル、シクロプロピル又はスピロシクロプロピルである、特許請求の範囲第20項による化合物。

22 下記の

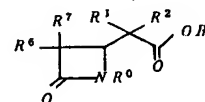


を環化することから成る、特許請求の範囲第17項による化合物を製造する方法。

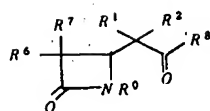
24



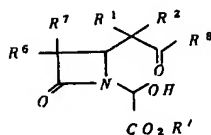
を酸化して



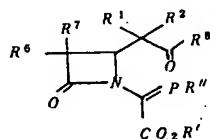
を形成し、次いで活性化して炭素求核物質で処理して



の如く  $R^8$  を設定し、次いで  $N$ -脱保護を行い、グリオキシラートで処理して下記：



の化合物を得、次いで活性化して、トリオルガノホスフィンで処理して下記：



の化合物を形成し、次いで環化して脱保護することから成る、(ここに  $R^0$  は容易に

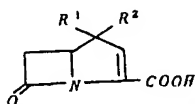
除去し得る保護グループであり； $R^1$  は容易に除去し得る保護グループ又は医薬的に受け入れることのできるエステル部分であり；そして  $R''$  は低級アルキル又はフェニルである) 特許請求の範囲第17項による化合物の製造方法。

25 特許請求の範囲第17～23項による化合物の治療上有効な量とその他の医薬的キャリアから成る、抗生物質用医薬組成物。

26 特許請求の範囲第17～23項による化合物の抗生物質的に有効な量を投与することから成る、治療方法。

27  $R^1$  と  $R^2$  は、置換された及び置換されない；1～6の炭素原子を有する低級アルキル、フェニル、フェニル低級アルキル、3～6の炭素原子を有するシクロアルキル、鎖に1～7の炭素原子を有し、且つ環に3～6の炭素原子を有するシクロアルキル、並びに3～6の炭素原子を有するスピロシ

クロアルキルから成るグループにして、但し、 $R^1$  と  $R^2$  上の該置換体はハロゲン、ヒドロキシル、アミノと置換されたアミノ、アジド、シアノ、カルボキシル、アルコキシ、及びモノー・ジー・トリアルキルアミノから成るグループから選ばれたものであり、先行の各々のアルキル基は1～6炭素原子を有するが如きグループから選ばれる、式：

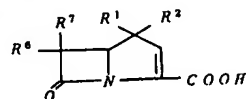


を有する化合物並びにその医薬として受け入れることのできる塩とエステル。

28  $R^1$  と  $R^2$  は、メチル、フェニル、エチル、シクロプロピル、プロピル、イソプロピル、及びスピロシクロプロピルから選ばれる、特許請求の範囲第27項による化合物。

29  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^6$  及び  $R^7$  は、水素、

並びに置換された、及び置換されない；1～6の炭素原子を有するアルキル；フェニル；アルキル部分が1～6炭素原子を有するフェニルアルキル；3～6の炭素原子とアルキル部分に1～6の炭素原子を有するシクロアルキルとシクロアルキルアルキル；3～6の炭素原子を有するスピロシクロアルキルから成るグループにして、但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^6$  と  $R^7$  は、クロロ、ブromo、フルオロ、ヒドロキシル、アミノ、モノー・ジー・トリアルキルアミノ（各アルキルは1～6の炭素原子を有する）、1～6の炭素原子を有するアルコキシ、シアノ及びカルボキシルであり、 $R^1$  と  $R^2$  は水素ではない、グループから独立に選ばれる；構造

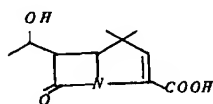


を有する化合物、並びに医薬として受け入れられる塩とエステル。

3.0  $R^1$  と  $R^2$  は、アルキル、シクロプロピル、スピロシクロプロピル、及びベンジルとフェニルから選ばれ； $R^6$  は、ヒドロキシル又はアミノによつて置換されたアルキルとフェニルアルキルであり；そして  $R^7$  は水素又はヒドロキシル又はアミノによつて置換されたアルキル又はフェニルアルキルである、特許請求の範囲第29項による化合物。

3.1.  $R^1$  と  $R^2$  は、メチル、エチル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、スピロシクロプロピル、又はフェニルから選ばれ； $R^6$  は、1-ヒドロキシエチル、メチル又はヒドロキシメチル；且つ  $R^7$  は水素である；特許請求の範囲第30項による化合物。

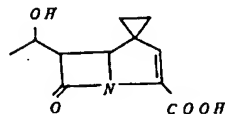
### 3.2 構造



により表わすことができ、ここで  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^6$ 、及び  $R^7$  は、水素、置換及び置換されていない；1～10の炭素原子を有するアルキル、アルケニル、及びアルキニル；シクロアルキル環に3～6の炭素原子を有し且つアルキル部分に1～6炭素原子を有するシクロアルキル、スピロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル及びアルキルシクロアルキルフェニルの如きアリール；アリール部分がフェニルであり且つアルキルが1～6炭素原子を有するアラルキル、アラルケニル及びアラルキニル；ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリルアルキル；から成るグループで、上に名をあげた基に関連ある置換体（単複両方）は、アミノ、モノ-ジ-トリのアルキルアミノ、ヒドロキシル、アルコキシル、メルカプト、アルキルチオ、フェニルチオのようなアリールチオ、スルファモイル、アミジノ、グアニジノ、ニトロ、クロロ、ブロモ、フルオロ、シアノ、

を有する、特許請求の範囲第29項による化合物。

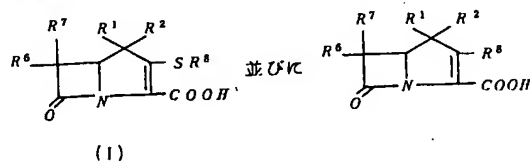
### 3.3 構造



を有する、特許請求の範囲第29項による化合物。

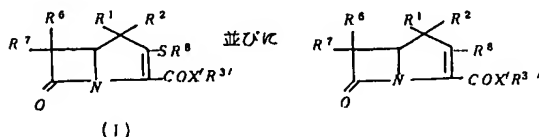
### 3. 発明の詳細な説明

本発明は6-, 1-, 2-置換1-カルバデチアペン-2-エム-3-カルボン酸並びに、その誘導体に関するものである。これは、抗生物質として有用であり、そして下記的一般構造式(I)



及びカルボキシから成るグループから選ばれたもの；並びにそこでは、上に名をあげた複素環式部分におけるヘテロ原子（単複両方）が1～4酸素、窒素又は硫黄原子から成るグループから選ばれたもの；及び上にあげた置換体のアルキル部分が1～6炭素原子を有するもの；であるグループから独立に選ばれたものである。

本発明は亦、Iのカルボキシル誘導体に関するものであり、これは抗生物質であり、且つ一般構造(I)



によつて代表することができ、ここで  $X'$  は酸素、硫黄もしくは、 $NR'$  ( $R' = H$ 又は1～6炭素原子を有する低級アルキル)； $R^3$  は、中でも、水素、トリアルキルシリルのような

通常の保護基、アシル及び二環式βラクタム抗生物質技術で知られている医薬的に受け入れられることのできる塩、エステル及びアミド部分から成るグループから代表的に選ばれたものである。 $R^{3'}$ の定義は詳細に後述する。

本発明は亦、そのような化合物(1)の製造方法；そのような化合物から成る医薬組成；抗生物効果を示す場合のそのような化合物と組生物を投与することから成る治療方法；にも関するものである。新しい抗生物質に対しての絶えざる需要がある。というのは不幸なことに、連続した大巾の使用が、病原への抵抗性を選択的に高めてしまうのでいかなる与えられた抗生物質のきゝめも静止状態ではないからである。加えて既知の抗生物質は、特定のタイプの微生物に対してのみ有効であるという不利の点をこらむる。従つて、新しい抗生物のための研究は続いている。

であるから、本発明の目的は、動物と人体の治療に、又非生体系に有用な、新規なクラ

スの抗生物質を提供することにある。これら抗生物質は、広い範囲の病原、エス・アウルウス (*S. aureus*)、ストレプ・ピオゲネス (*Strep. pyogenes*) 及びビー・ズブチルス (*B. subtilis*) の如きグラム陽性のバクテリアと、イー・コリー (*E. coli*)、シユードモナス (*Pseudomonas*)、プロテウス・モルガニ (*Proteus morganii*)、セラチア (*Serratia*) 及びクレブシエラ (*Klebsiella*) の如きグラム陰性のバクテリア両方を代表的に含む病原に対して活性がある。本発明のその他の目的は、かゝる抗生物質とそれらの無毒性の医薬的に許容し得る塩、かゝる抗生物質から成る医薬組成物の化学的製造方法を提供すること、且つかゝる抗生物質と抗生物質効果を示す時の組成物との投与から成る治療方法を提供することにある。

下記の Christensen と Shih の出願中の米国特許出願を本出願を構成するため結合した。これら継続中の出願が、最終生成物！それら

の用途並びにそれらの製造方法を記載している範囲で引例により本文に総括する。

1) 米国出願番号第 099,400号-1979年12月3日出願

1, 1-ジ置換-ペン-2-エム-カルボン酸

2) 米国出願番号第 099,285号-1979年12月3日出願

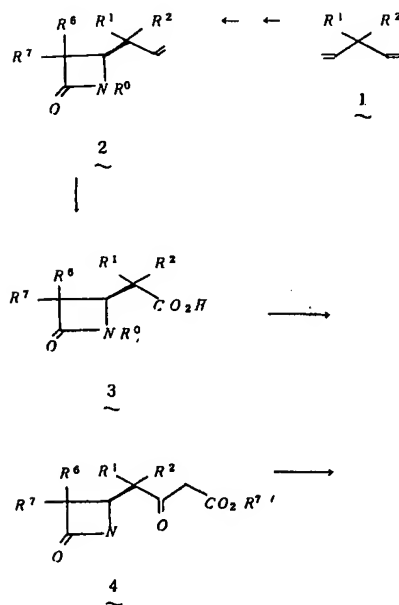
6-及び1, -1-ジ置換-1-カルバデチアペン-2-エム-3-カルボン酸

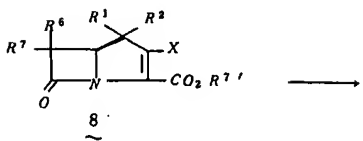
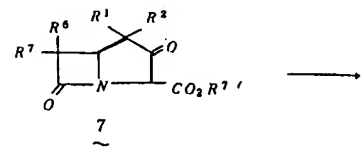
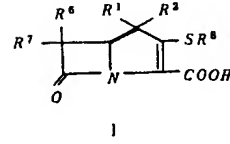
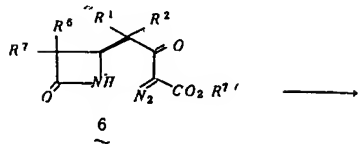
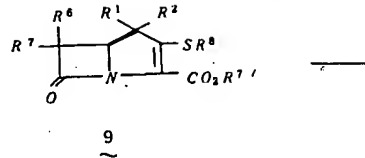
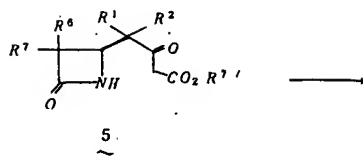
3) 米国出願番号第 099,451号-1979年12月3日出願

1-, 6-及び2-置換-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸

2-置換体が-SR<sup>8</sup>又は-Hである本発明の化合物は、下記の反応図により通常調製せられる。

図 1





図に関連して説明すると、2→3の酸化は、メチレンクロライド、メタノール、クロロホルム又は類似のもののような溶媒中で、オゾン又は類似のもののような酸化剤と共に、-100℃から0℃の温度で、0.1時間から4時間、処理し、次いでこの粗生成物をm-クロロ過安息香酸、過酸化水素、過酢酸、又は類似のもののような酸化剤と共に、0℃から100℃の温度で1時間から100時間処理することにより達せられる。 $R^0$ は簡単に

除去できる保護基であつて下に定義する。

3→4の付加は、3を、1, 1'-カルボニルジイミダゾル又は同様のものと共に、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン又は同様のものの如き溶媒中で、0℃から50℃の温度で処理しその後(  $R^{7'}O_2CCH_2CO_2$  )<sub>2</sub>Mgの1.1から3.0当量を、0℃から50℃の温度で1から48時間で添加することにより達成される。 $R^{7'}$ は医薬的に受け入れ得るエステル部分もしくは、容易に除去しうるp-ニトロベンジル、ベンジル又は同様のものの如きカルボキシル保護基である。

保護グループ $R^0$ の除去(4→5)は、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオクサン又は同様のものの如き溶媒中で、塩酸、酢酸、又は同様のものの如き酸の存在下で0℃から100℃の温度で2時間から18時間の、4の酸性加水分解で達成せられる。

ジアゾのスペシース5は、5から、 $CH_3CN$ 、

$CH_2Cl_2$ 、THF、又は同様のものの如き溶媒中で、p-カルボキシベンゼンスルホンアジド、トルエンスルホンアジド、メタンスルホンアジド又は同様のものの如きアジ化物と共に、トリエチルアミン、ピリジン、 $(C_2H_5)_2NH$ 又は同様のものの如き塩基の存在で、1時間から50時間、0~25℃で5を処理することにより調製する。

環化(6→7)は、ベンゼン、トルエン、THF、又は同様のものの如き溶媒の中で50℃から110℃の温度で、1時間から5時間、ビスアセチルアセトナト銅(II) [ $Cu(Cacac)_2$ ],  $CuSO_4$ 、Cu粉末、 $RA(OAc)_2$ 又は $Rd(OAc)_2$ の如き触媒の存在下で、6を処理することにより達成される。代替としては、ベンゼン、 $CCl_4$ 、ジエチルエーテル、又は同様のものの如き溶媒中で0から25℃の温度で、0.5から2時間バイレックスフィルターを通して6を照射する(300nmより大きい波長)ことにより達成される〔 $OAc$ =酢酸〕

離脱グループX (7→8)の設定は、無水 *p*-トルエンスルホン酸、無水 *p*-ニトロフェニルスルホン酸、無水2, 4, 6-トリイソプロピルフェニルスルホン酸、無水メタンスルホン酸、塩化トルエンスルホニル、塩化 *p*-プロモフェニルスルホニル又は同様のものの如きアシル化剤RXと共にケトエステル7をアシル化することにより達成される。ここでXは、トルエンスルホニルオキシ、*p*-ニトロフェニルスルホニルオキシ、メタンスルホニルオキシ、*p*-プロモフェニルスルホニルオキシ並びに従来方法によつて設定され、且つ当技術にて良く知られている、その他の離脱グループの如き相当する離脱するグループである。典型的には、離脱グループXを設定するという上記アシル化は、メチレンクロライド、アセトニトリル又はジメチルホルムアミドの如き、溶媒の中で、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノ-ピリジン又は同様のものの如き

塩基の存在下で、-20から40℃の温度で、0.5から5時間、導入される。中間体8の離脱グループXはハロゲンであることもできる。ハロゲン離脱グループは $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{CH}_3\text{CN}$ 、THF 又は同様のものの如き溶媒中で $\phi_3\text{PCl}_2$ 、 $\phi_3\text{PBBr}_2$ 、 $(\phi\text{O})_3\text{PBBr}_2$ 、塩化オキザリル又は同様のものの如きハロゲン化剤と共に、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン又はジメチルアミノピリジン又は同様のものの如き塩基の存在下で7を処理することにより設定される〔 $\phi$ =フェニル〕

8→9の反応は、ジオクサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、ヘキサメチルホスホルアミド、又は同様のものの如き溶媒の中でメルカプタン試薬、 $\text{H}_2\text{SR}^{\text{a}}$ の過剰のほゞ当量の存在のもとに、8を処理することにより達成される。

$\text{R}^{\text{a}}$ は上に定義するようなものである。代表的なメルカプタン試薬は $\text{HSCCH}_2\text{CH}_2\text{NHR}^{\text{a}}$ であり、ここで $\text{R}^{\text{a}}$ は、水素もしくは*p*-ニト

ロベンジルオキシカルボニル、*o*-ニトロベンジルオキシカルボニル又は同様のものの如き容易に除去し得る*N*-保護基である炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン又は同様のものの如き塩基の存在下で、マイナス-40から-25℃の温度で1時間から72時間で反応させる。

メルカプタン試薬 $\text{HSCCH}_2\text{CH}_2\text{NHR}^{\text{a}}$ の調製は典型的には、所望の酸性塩化物の存在下で、重炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム又は同様のものの如き塩基の存在下でジエチルエーテル水溶液、ジオクサン水溶液、アセトン水溶液又は同様のものの如き溶媒中で、0℃から25℃の温度で0.5から4時間、アミノエチルメルカプタンを処理するのである。

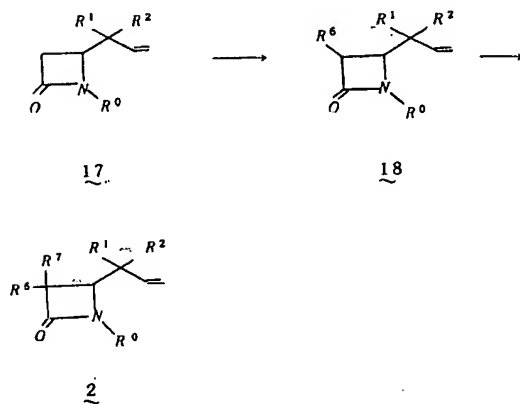
最後の分割ステップ9→1は加水分解や水素化の如き従来工程により達成される。典型的には、ジオクサン-水-エタノール、テトラヒドロフラン-水溶磷酸水素2カリウム

-イソプロパノール、又は同様のものの如き溶媒内で9を1から4迄の気圧の水素圧のもとに、木炭上のパラジウム、水酸化パラジウム又は、同様のものの如き水素化触媒の存在下で0から50℃迄の温度で0.5から4時間処理して1を得る。

出発物質1と2の調製

出発試薬1に関してはその調製は一般的に、米国化学会誌 (*J. Amer. Chem. Soc.*) 第74巻、661頁 (1952年) 所載のE. B. Reid およびT. E. Compf により、有機化学誌 (*J. Org. Chem.*) 第23巻、1063頁 (1958年) 所載のR. Ciola and K. L. Burwell, Jr., 並びにベルギー国特許第632193号 (1963年) のR. Polster and E. Scharf により、記載せられている。下記の企画図は1の調製を要約したものである。

製される。4時間の還流でエーテル中での水酸化アルミニウムリチウムでジエステル 12 を還元し、その後 10%  $\text{NaOH}$  で加水分解すると、ジオール 13 ができ、これが更に塩化チオニールと反応して、ジクロライド 14 を生ずる。ジクロライド 14 を、代替的には、塩化アルミニウムの存在下でエチレントと共に 15 を処理することにより調製することができる。ジクロライド 14 の、ポリエチレングリコール中での、水酸化ナトリウム 2 メチルギノリン又は  $\text{DBU}$  の如き塩基との処理は、所望の 3-置換 1,4-ペンタジエン 1 を生ずる。

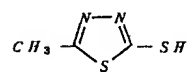
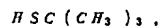
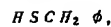
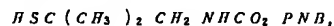
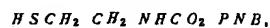
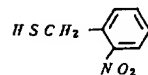
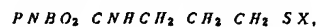
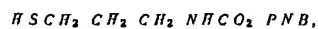
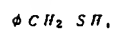
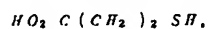
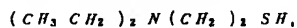
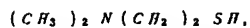
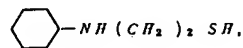
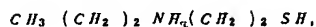
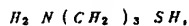
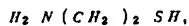
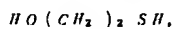
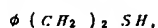
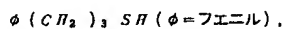
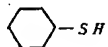
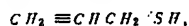
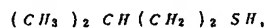
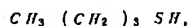


アセトジノン 16 を変換して (16 → 17)、  
 保護グループ  $R^0$  を設定する。これは、例え  
 ば、 $\epsilon$ -ブチルジメチルシリル、 $\epsilon$ -ブチル  
 フェニルシリル、トリフェニルシリル、イン  
 プロピルジナチルシリルの如きトリオルガノ  
 シリルグループであつてもよいし、あるいは  
 例えば 3, 4-ジナソキシベンジルであつて  
 もよい。シリル保護は好ましい。また典型的  
 には、 $R^0$  はジメチルホルムアミド、アセト  
 ニトリル、ヘキサメチルホスホルアミド、テ  
 トラヒドロフラン及び同様のものの如き溶媒  
 中で、 $\epsilon$ -ブチルジメチルクロロシラン、 $\epsilon$ -  
 ブチルジフェニルクロロシラン、トリフェ  
 ニルクロロシラン及び同様のものの如きシリ  
 ル化剤と共に、 $-20^{\circ}\text{C}$  から  $25^{\circ}\text{C}$  の温度で、  
 0.5 から 24 時間、トリエチルアミン、ジイ  
 ソプロピルエチルアミン、又はイミダゾール  
 の如き塩基の存在下で、1 を処理することに  
 より設定される。

-645-

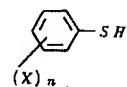
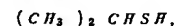
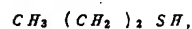
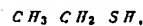
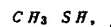
には、17 は、ジイソプロピルアミドリチラム、水素化ナトリウム、フェニルリチウム又はブチルリチウム及び同様なものの如き強塩基で、テトラヒドロフラン (THF)、エーテル、ジメトキシエタン及び同様のものの如き溶媒の中で、 $-80^{\circ}\text{C}$  から  $0^{\circ}\text{C}$  の温度で、処理し、そこに選択したアルキル化剤、 $R^6$  を加え、( $R^6$  は上記した如きであり、且つ  $\phi$  は、イオド、クロロ又はブロモである；代替的にはアルキル化剤は  $R^6$  - トシレート、 $R^6$  - メシレート又はアセトアルデヒド及び同様のものの如きアルデヒドかケトンである) モノアルキル化スペース 18 を与える。所望であれば、ジアルキル化スペース 2 は、18 から、アルキル化する工程 17  $\rightarrow$  18 を 17  $\rightarrow$  18 を繰り返すことにより得ることができる。

本発明のここ迄の記載において、適切な試薬  $\text{HSR}^6$  (8  $\rightarrow$  9) を、下記のリストによつて代表的に例示する。

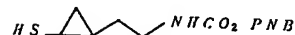
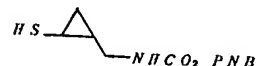
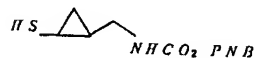
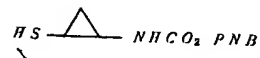


及び同様のもの ( $\phi$  = フェニル；且つ

$\text{PNB} = p$ -ニトロベンジル)

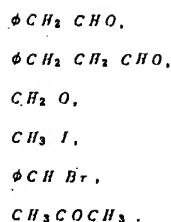


( $n = 0, 1$  又は  $2$ ;  $X = \text{Cl}, \text{Br}, \text{F}, \text{Cl}, \text{OCH}_3, \text{CH}_3\text{NH}_2, \text{NH}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_3$ )



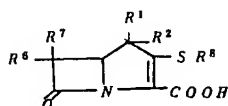
同様に、終端炭位置 6 における  $R^6$  及び / 又は  $R^7$  を設定するための適切なアルキル化剤 (17  $\rightarrow$  18  $\rightarrow$  2) は、





である。

本発明の化学物 I



に関して、 $R^1$  と  $R^2$  のための最も好ましい値には、

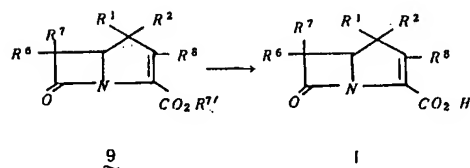
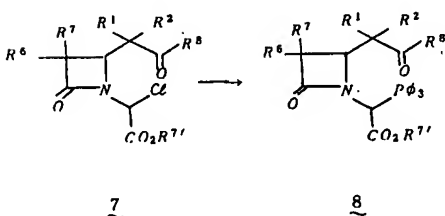
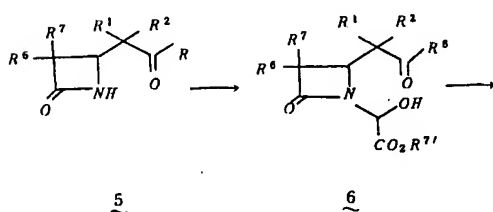
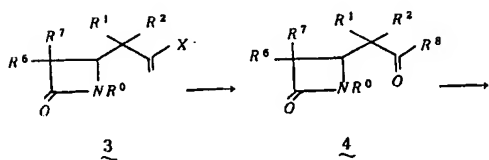
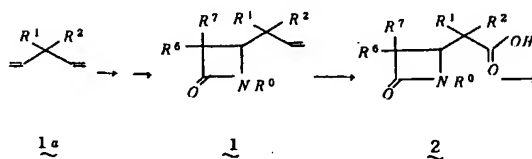
エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、フェニル、ベンジル、スピロシクロプロピルが入っている。

$R^6$  と  $R^7$  に対する最も好ましい差は次の様なものである： $R^6 = H$ 。 $R^7$  はヒドロキ

シエチル、1-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシエチルから選ぶ。 $R^3$  に対する最も好ましい値は、次の様なものである。アミノエチルチオ、アミノプロピルチオ、アミノシクロプロピルチオ、アミノイソプロピルチオ、アミノイソプロピルチオ及びゲアニジノエチルチオ。

2-置換体か  $R^3$  又は  $H$  である、本発明の化合物は、下記の反応図に依り、従来技術で調製される。

図 1



上記の反応図に関して説明すると、適切に置換されたアゼチジノン 1 は、メチレンクロライド、メタノール、クロロホルム又は同様の物の如き溶媒内で、オゾン又は同様の物の如き酸化剤と共に、 $-100^{\circ}\text{C}$  から  $0^{\circ}\text{C}$  の温度で、0.1 から 4 時間、1 を処理し、その後続けて、 $m$ -クロロ過安息香酸、過酸化水素、過酢酸又は同様の物の如き酸化剤と共に、 $0^{\circ}\text{C}$  から  $100^{\circ}\text{C}$  の温度で、1 時間から 100 時間、粗生成物を処理することに依り酸化する。

一連の 2  $\rightarrow$  3  $\rightarrow$  4 は、カルボン酸をケトンに変換する為の良く知られた方法でできるが、例えば、カルボン酸機能を、ジシクロヘキシ

ルカルボジイミド、エチルクロロホルメイト、2-フルオロピリジン、1-フルオロ-2,4-ジニトロベンゼン、チオニルクロライド、オキサリルクロライド、又は同様のもの活性化し、その後続けて、 $R^2CuMgX^0$ 、 $R^2MgX^0$ 、 $LiCuR^2$ 、 $R^2Cd$  又は同様の物の如き炭素求核物質での、離脱グループの求核変換によるもので、所望のケトン4を生ずる。 $(X^0$ はブromo又はクロロである)あるいは好ましくは塩化物の、チオフエニル又は2-メルカプトピリジンでの変換によるものであり、ここで $X$ は、フエニルチオ又はピリジルチオであつてこれは続けてグリニヤール試薬と反応させ、ケトン4を得る。

保護基 $R^0$  (4→5)の除去は、メタノール、エタノール、テトラヒドロフランジオキササンで又は同様の物の如き溶媒内で、塩酸、硫酸、酢酸又は同様の物の如き酸の存在で、0℃から100℃の温度で、2時間から18時間、4の酸性加水分解によつて達成せられ

る。 $CH_2Cl_2$ 及び同様の物の如き溶媒中で、ピリジン、トリエチルアミン、キノリン及び同様のものの如き塩基の1から2当量(チオニルクロリドに対して)の存在下で、6を処理することがある。典型的には、反応は、-30℃から25℃の温度で、0.5時間から1時間導入される。結果として生じた7は、もし望むなら、後の反応7→8の為に従来技術のやり方で分離する。中間の8は、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、THF、ジメトキシエタン(DME)及び同様のものの如き溶媒内で、トリフエニルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリス-(2-シアノエチル)ホスフィン又は同様の物の如きホスピンの1から1.5当量で7を処理することにより調製する。典型的には、反応は、窒素雰囲気のもとに、-20℃から25℃の温度で、0.5時間から2時間導入される。

典型的には、8→9の閉じるステップは、

る。

アゼチジノン5は、次いで、ベンジルグリオキサレート5の如きグリオキサレートエステルと反応させ、6を生ずる。ベンジルの他に、 $R^{1'}$ は任意の容易に除去し得る保護グループであつて良いし、あるいは医薬的に受け入れられ得るエステル部分であつて良い。

5→6の反応は、ベンゼン、トルエン、キシレン及び同様の物の如き溶媒内で、約25℃からの温度で、2時間から10時間の還流で通常行なわれる。溶媒の厳密な同定に関しては何らの限定は無いが、それは反応剤を溶かすこと及び、所望の反応過程に対して不活性であるとか、ほぼ不活性であることのみを前提とする。6→7のハロゲン化反応は、良く知られたハロゲン化方法の種々のいずれかに依り導入されてよい。適当な試薬の中には次のものがある。 $SOCl_2$ 、 $POCl_3$ 、塩化オキサリル及び同様のもの。クロル化の好ましい方法は、テトラヒドロフラン(THF)、エーテ

ベンゼン、トルエン、ジオクサン、キシレン又はDMFの如き溶媒中で、100~160℃で8を加熱することにより導入される。9→(1)の、カルボキシル分割ステップは、加水分解、水素化、又は適当な $R'$ グループの光分解の様な数多くの既知のやり方で達成してよい。分割用の適当な水素化触媒には炭素上のパラジウムの如きプラチナ金属やそれらの酸化物及び同様の物から含まれる。水素化の為に適当な溶媒には1から50気圧の圧における水素の存在において、メタノール、ジオクサン/ $H_2O$ 、エタノール/ $H_2O$ 及び同様のものを含む。水素化は典型的には、5分から4時間、約25℃の温度で、場合によつては重炭酸ナトリウム又は同様の物の如きおだやかな塩基の存在下で導入される。

上記の、5との反応させる為に用いたグリオキサレートエステルは、THF、ベンゼン、メチレンクロライドの如き溶媒内で、-20℃から25℃で、1/2時間から4時間、相当の酒

石酸ジエステルの、過炭素酸又はテトラ酢酸鉛の如き酸化剤との、DMF又はDMSOの如き溶媒内で、25℃から70℃において、4時間から48時間の酸化により調製することができる。酒石酸エステルは、 $R^1X$ との反応により、ジリチオタータレート又はジソジオタータレートから調製する。ここでXは、クロロ、ブロモ又はイオドであり、 $R^1$ は上に定義した様なものである。上に示した様に、 $R^1$ は、9→1の除去ステップを受けない医薬的に受け入れられるエステルであることができる。

本発明の一般的表現(上の1)においては、2-置換体が、 $-SR^2$ であるよりもむしろ $-R^2$ である時には、置換基 $R^2$ は好ましくは、水素、置換されたものと置換されていないもの：1~10の炭素原子を有する直鎖と分枝の低級アルキル；3~6の炭素原子を有するスピロシクロアルキルとシクロアルキル、シクロアルキル部分が10炭素原子から成る

シクロアルキルアルキル、アルキル部分が1~6の炭素原子から成りシクロアルキル部分が3~6の炭素原子から成るアルキルシクロアルキル；フェニルとナフチルの如きアリール、ベンジル、フェネチル及び同様のものの如きアラルキル；5~10の環状原子を有するモノシクリックとバイシクリックの構造から成り、ヘテロ原子の一つもしくはそれ以上が酸素、窒素又は硫黄から選ばれる、(飽和と不飽和の)ヘテロシクリルで、チオベン、イミダゾリル、テトラゾリル、フリル及び同様のものの如きもの；直前にあげたヘテロシクリル部分から成り且つアルキル部分は1~10の炭素原子から成るヘテロシクリルアルキル；上に名を挙げた基に関連した置換体(単複)は、アミノ、ヒドロキシル、シアノ、カルボキシル、ニトロ、クロロ、ブロモ、フルオロ、1~6の炭素原子を有する低級アルコキシ、メルカプト、トリフルオロメチル、の如きベルハロ低級アルキル、低級アルキチ

オ、グアニジノ、アミジノ、スルファモイル、及びN-置換のされたスルファモイル、アミジノ及びグアニジノでN置換は、1~6の炭素原子を有する低級アルキル又は6~10の炭素原子を有するアリルであるもの；から成るグループから選ばれる。

保護基として用いられる好ましいエステルは、 $R^3$ がベンジル、p-ニトロベンジル、o-ニトロベンジル、i-ブチル、プロモ-*i*-ブチル、*i*-ブチル-ジメチルシリル、トリメチルシリル、トリクロロエチルであるものであるかあるいは $R^3$ が、ジバロイルオキシメチル、アリル、メタリル、(2-メチルチオ)-エチル、3-メチル-2-グテニル、p-*i*-ブチルベンジル、5-インダニル、3-フタリジルの如き医薬的に受け入れ得るエステル部分を要するものである。

本発明によつて供給できる化合物は、種々のグラム陽性とグラム陰性のバクテリアに対して、価値ある抗生物質活性があり、従つて、

人体と家畜の薬として有効であると判る。その様に敏感であるバクテリアには代表的には次のものがある。スタヒロコツカス・アウレウス(*Staphylococcus aureus*)、エツシエリヒア・コリー(*Escherichia coli*)、クレブシエラ・ニューモニエ(*Klebsiella pneumoniae*)、セラチア(*Serratia*)、サルモネラ・チホーサ(*Salmonella typhosa*)、シユードモナス(*Pseudomonas*)及びバクテリウム・プロテウス(*Bacterium proteus*)、がそれである。結果として生ずる化合物は、更に、食品保存用に、動物飼料への添加物として、又消毒剤として利用することができる。例えば、医用機器や歯科機器の有害なバクテリアの成長を破壊し阻止する為に、百万部の溶液に対し、0.1から100部の範囲の濃度の抗生物質の水溶液組成で用いるとよく、又産業上の応用での殺バクテリア剤として、例えば、水性ベンギヤ製紙ミルの白水に用いて、有害なバクテリアの成長を阻止することができる。

これらの抗生物質は単独で用いることが出来、あるいは種々の医薬調剤のいずれか一つにおいて、活性的構成成分と組合せて用いることも出来る。これらの抗生物質とそれらの相当する塩とは、カプセルの形で用いる事が出来、あるいは錠剤、粉末又は溶液として用いる事ができ、あるいは懸濁液や練り物として用いることが出来る。これらは経口で投与することも、静脈注射や筋肉注射で投与することもできる。

経口投与用の錠剤とカプセルは、単位服用形であつて良いし、又、結合剤、例えば、シロップ、アカシア、ゼラチン、ソルビトール、トラガカントゴム又はポリビニールピロリドンの如きもの；充填剤、例えば、ラクトース、砂糖、とうもろこしの澱粉、磷酸カルシウム、ソルビトール又はグリシンの如きもの；潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカの如きもの；崩解剤、例えば馬鈴薯の澱粉又は硫酸

で提供してよいし、多数回投与容器で提供してもよい。組成物は油性又は水性媒体中での懸濁液、溶液又はエマルジョンの如き形をとることができる懸濁化剤、安定化剤及び／又は分散剤の如き処方剤を含有してもよい。代替的に、活性成分は、適切な媒体、殺菌した、発熱性物質のない水との使用前再構成用に粉末形であることができる。

組成物をまた鼻と咽こうや気管支組織の粘膜を通しての吸収用に適当な形でも調製することができ、且つ便宜的に、粉末や液スプレーや吸入剤；錠剤、咽こう塗布剤等々の形をとることができる。眼や耳の薬剤治療のために、調剤を、液体や半固体の形で、個々のカプセルとして提供することができるし、あるいはドロップ等として用いることができる。局所的な応用は、軟膏、クリーム又はローションのような親水性又は疎水性のベースで処方することができる。

同様に、キャリアに加えて、インスタント

ラウリルナトリウムの如き使つても差支えの無い湿润剤の如きもの；といった従来技術の賦形剤を含有するのも良い。錠剤は、当技術で既知の方法に依り被覆されることが出来る。経口の液体調剤は、水性又は油性の懸濁液、溶液、乳化剤又はシロップの形であつて良い。あるいは使用前に水やその他の適当な媒体で再構成するよう、乾いた製品として提供するのも良い。その様な液体調剤は、懸濁化剤、例えば、ソルビトール、シロップ、メチルセルローズ、グルコース／砂糖シロップ、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルローズ、カルボキシメチルセルローズ、ステアリン酸アルミニウムゲル、又は食用硬化油、分溜ココナツツ油、油状エステル、プロピレングリコール又はエチルアルコール；保存料、例えばメチル又はプロピル $p$ -ヒドロキシベンゾエート又はソルビン酸；の如き従来技術の添加物を含有することができる。

注射用の組成物はアンプル中に単位投与形

組成は、安定化剤、結合剤、酸化防止剤、保存料、潤滑剤、懸濁剤、粘性剤又は香料及び同様のもののようなその他の成分も含むことができる。その上、抗生物作用のよい広いスペクトルを与えるため、その他の作用成分を組成物中に含むこともできる。

家畜用医薬のためには、組成物は、例えば、遅効又は速効性のいずれかでの乳腺内調剤として処方することができる。

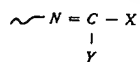
投与されるべき服用量は、治療される被験者の全体的な健康と体重とに、そして投与のルートと回数とに、大きな度合で依存する。腸管外投与のルートは全般的な感染に対して好ましいし、経口ルートは腸の感染に対して好ましい。一般的に言つて、毎日の経口服用量は、一日あたり一回もしくはそれ以上の適用における被験者の体重の $kg$ あたり活性成分で約2から約600 $mg$ からなる。人間の大人に対する好ましい一日の服用量は体重 $kg$ あたり活性成分の約15から150 $mg$ の範囲にあ

る。

インスタント組成を、数単位服用形式で、例えば、固体又は液体の経口摂取服用形式で、投与することができる。単位服用あたりの組成は液体でも固体でも、0.1%から99%迄の活性物質を含有することができ、好ましい範囲は約10~60%である。組成は一般に、活性成分約15%から約1500%迄を含有するだろう。しかしながら、概して、約100%から1000%迄の範囲での服用量を用いることが好ましい。注入投与においては、単位服用は普通、僅かに酸性化した殺菌水溶液中の又は溶液用に企図した可溶粉末の形での純粋な化合物である。

本発明化合物(I)のカルボキシルグループを含む、医薬として受け入れられる特に好ましい塩とエステルは、継続中の米国特許出願第861,314号(77-12-16出願)中に開示され請求されている。この出願は、な

ない任意のアミノグループは、ベルギー特許第848545号(77-5-20付与)の教えるところにより導びかれるものを除くものである。結果として生ずるアミノグループはこのように(部分構造が)



表わされるが、ここでXとYは出版物によつて定義されており、XがH又は低級アルキルでYがNH<sub>2</sub>である種が好ましい。

下記の実施例は、本発明に関する製品、製法、組成物もしくは治療方法を例示するものであるが、限定するものではない。すべての反応温度は℃についてである。

#### 実施例1

#### 3, 3-ジメチル-1, 4-ペンタジエンの調製



ープの、医薬として受け入れられる塩とエステルを意図したものである。それはまさに、本発明において好ましいそれら塩とエステルであり、それらは米国特許出願第861314号中に開示されている方法と類似の方法で調製される。この出願は引例により本文に取り入れられている。であるから、特に好ましい塩は、ナトリウム、カリウム、アンモニウム及び同様なものを含んでいる。そして特に好ましいエステルはピバロキシメチル、p-ヒープチルベンジル、5-インダニル、3-フタリジル、3-メチル-2-ブテニル及び同様のものを含む。注目すべきことは、上に大まかに述べた全合成において、R<sup>3'</sup>が医薬として受け入れ得るエステル部分である時には、医薬として受け入れ得るエステル形で最終生成物Iを取りたい場合には最終脱保護工程は不要である。

本発明の特に好ましい実施例は上に定義した様に、I構造のR<sup>6</sup>基上に生じた置換され

#### 工程。

β, β-ジメチルグルタル酸(Aldrich Chemical Companyより入手)(1モル)を、2時間、塩化チオニル(68%過剰)と共に還流する。過剰の塩化ジオニルを除去後、絶対エタノール(10.9%過剰)をゆつくり加える。混合物を3時間還流し、生成物ジエチルβ, β-ジメチルグリタレートを集めるため蒸溜する(98%収率)。

エーテル(860 ml)中の水素化リチウムアルミニウムの懸濁液を、ジエチルβ, β-ジメチルグリタレート(エーテル20 ml中124 g)の溶液を迅速攪拌をしながら、滴下して加える。混合物を6時間還流し、次いで室温迄冷却する。水(25 ml)をゆつくり加える。混合物を次に、きれいな有機物層が得られる迄、10%のNaOHで滴定する。有機物層を分離し、無水硫酸ナトリウムの上で乾燥し、真空中で蒸発させ、油-1.0 mmで沸点95°-として生じたジオールを得る。

3, 3-ジメチル-1, 5-ペンタジオール (0.5 モル) を、3 時間の還流で、塩化チオニル (1.05 モル) で処理する。過剰の塩化チオニルを真空中で除去した後、3, 3-ジメチル-1, 5-ジクロロペンタンを得る。(90% 収率)

3, 3-ジメチル-1, 5-ジクロロペンタン (41 g) を、48 g の水酸化ナトリウムと 40 g のポリエチレングリコールのテトラマーとの混合物に、170℃ で滴下しながら加え、そして混合物を蒸留して 3, 3-ジメチル-1, 4-ペンタジエンを得る。(66%)

#### 工程 6

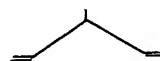
-40℃ で、1, 3-ジクロロ-3-メチルブタン (50 g) を、塩化アルミニウム (5 g) と混合する。エチレンを 4 時間、混合物を通して泡入する。混合物を室温迄温め、水で加水分解する。混合物を酢酸エチルで抽出し、3, 3-ジメチル-1, 5-ジクロロペン

タンを得る。

0.5 モルの 3, 3-ジメチル-1, 5-ジクロロペンタンと 2-メチルキノリン (2 モル) と炭化ナトリウム (0.1 モル) との混合物を、頂部に濃縮器と取り出しのあるヴィグローラム (Vigreux column) を備えたフラスコで還流する。ジオレフィン 1 を、8 時間反応の間に収集する。生成物を無水硫酸ナトリウムの上で乾燥させる。

#### 実施例 2

3-メチル-1, 4-ペンタジエンの調製

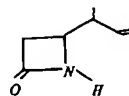


2

実施例 1 (a) の工程に従い、但し  $\beta$ ,  $\beta$ -ジメチルグルタル酸を当量の  $\beta$ -メチルグルタル酸で置き換えて、3-メチル-1, 4-ペンタジエンを得る。

#### 実施例 4

4-(1, 1-ジメチル-プロ-2-エニル)アゼチジン-2-オンの調製

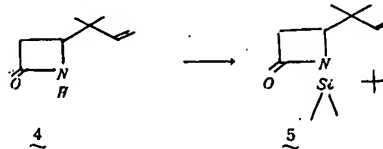


4

実施例 3 の工程に従い、但し 3, 3-ジメチル-1, 4-ペンタジエンを、3-メチル-1, 4-ペンタジエンで置き換え、表題の化合物を得る。

#### 実施例 5

5 の調製



4

5

封入管で、3, 3-ジメチル-1, 4-ペンタジエン (9.6 g) とイソシアン酸クロルスルホニル (14.2 g) とを、6 日間室温で持続せしめる。その結果生じた混合物を塩化メチレンで希釈し 20 g の  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  と 50 g の  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  を含有する、攪拌した水溶液に、30 分間 0~5℃ で、ゆつくり加える。有機物を分離し、 $\text{MgSO}_4$  の上で乾燥する。蒸発後、粗生成物をシリカゲル GF でクロマトグラフィーを行ない  $\text{EtOAc}$  で溶離して 3 を得る。

ε-ブチルジメチルクロロシラン (7.5 1 g) を、無水ジメチルホルムアミド (100 ml) 中の 4-(1, 1-ジメチル-プロペ-2-エン)-アゼチジン-2-オン (6.5 4 g) とトリエチルアミン (5.0 4 g) の、氷で冷やした攪拌溶液に、一度加える。反応混合物を 0~5℃ で 1 時間攪拌し、その後室温迄暖めせしめる。溶液の大部分を真空下で除去し、残液を得るか、残液をジエチルエーテル (250 ml) と水との間に分配する。エーテル相を 2.5 規定の塩酸 (50 ml)、水 (3×50 ml) とブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、戸過して、真空下で蒸発して、粗生成物を得るが、これをシリカゲル上でクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル中 20% エーテル)、5 を収集する。

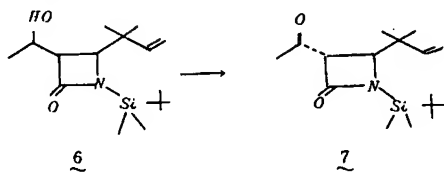
#### 実施例 6

##### 6 の調製

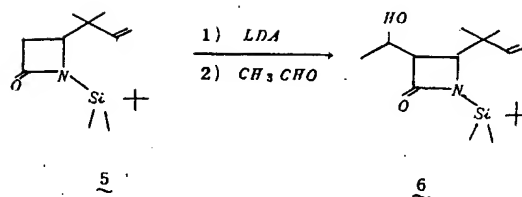
塩酸溶液 (2×50 ml)、水 (100 ml) 及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶媒を真空で除去しそして残液をシリカゲル (エーテル：石油エーテル、1：1) でクロマトグラフにかけ、期待の生成物 6 を生ずる。

#### 実施例 7

##### 7 の調製

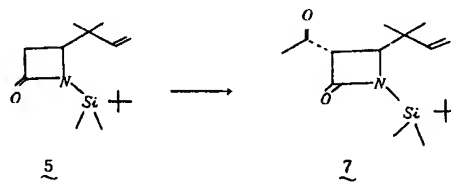


A) 無水トリフルオロ酢酸 (7.5 m モル) を、-78℃ で、無水塩化メチレン (1.5 ml) 中のジメチルスルホキシド (10 m モル) の溶液に注射器で滴下しながら加える。塩化メチレン (1.5 ml) 中の 6 (5.0 m モル) の溶液を、注射器で加え、そして冷却浴をはずす。



ヘキサン中の n-ブチルリチウム (26.25 m モル) を、無水テトラヒドロフラン (100 ml) 中のジイソプロピルアミン (26.25 m モル) の溶液に、-78℃ で注射器でゆつくり加える。得られた溶液を無水テトラヒドロフラン (25 ml) 中の 5 (25.0 m モル) の溶液の添加に先立つて、15 分間攪拌する。-78℃ で 15 分間の攪拌後、アセトアルデヒド (75 m モル) を注射器で加え、できた溶液を -78℃ で 5 分間攪拌する。塩化アンモニウムの飽和水溶液を注射器で加え、そして反応混合物を室温迄暖らしめ、次いでエーテル (250 ml) で希釈し、そして 2.5 N の

更に 1 時間後、反応混合物を塩化メチレン (100 ml) で希釈し、水 (50 ml) とブラインで洗浄して、硫酸マグネシウム上で乾燥する。真空中の溶媒の除去で粗生成物を求め、これをシリカゲル (石油エーテル：エーテル、2：1) 上でクロマトグラフにかけて 7 を求める。

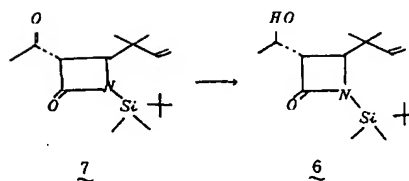


B) ヘキサン中の n-ブチルリチウム (4.10 m モル) を、-78℃ で、無水テトラヒドロフラン中のジイソプロピルアミン (4.10 m モル) の溶液に、注射器で加える。結果として生じた溶液を、無水テトラヒドロフラン (2 ml) 中の 1-(ε-ブチル-ジメチルシリル)-4-(1, 1-ジメチル-プロペ-

2-エニル)-アゼチジン-2-オン 5 (2.0 m モル) の溶液の添加に先立ち、-78℃で15分間攪拌する。-78℃において更に15分おいた後、反応混合物を、テフロン管を介して、-78℃で、無水テトラヒドロフラン (16 ml) 中の *N*-アセチルイミダゾール (4.1 m モル) の混合物に加える。その結果生じた黄色の反応混合物を-78℃で15分間攪拌し、次いで塩化アンモニウム飽和水溶液 (10 ml) の添加により焼入れする。反応混合物をエーテル (100 ml) で希釈し、2.5 *N* 塩酸溶液 (25 ml)、水 (25 ml) とブラインで洗浄する。有機物相を硫酸マグネシウムの上で乾燥し、粗生成物を求める。この物質を、シリカゲル (石油エーテル: エーテル、2: 1) 上でクロマトグラフにかけ 7 を求める。

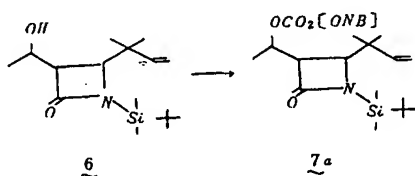
#### 実施例 8

##### 6 の調製



テトラヒドロフラン (4.8 m モル) 中の *K*-セレクトライド (トリ-*sec*-水素化ブチル硼素カリウム) を、無水エーテル (20 ml) 中の次化カリウム (2.0 m モル) と 7 (2.0 m モル) の混合物に室温で、注射器で加える。その結果の混合物を、室温で2.5時間攪拌し次いで氷酢酸 (9.6 m モル) の添加により焼入れする。その結果の混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトを通して濾過する。真空中での溶媒の除去が粗生成物をあたえ、それをシリカゲル (エーテル: 石油エーテル、1: 1) 上でクロマトグラフにかけ、1.90 g (95%) の 6 を収集する。

#### 実施例 9



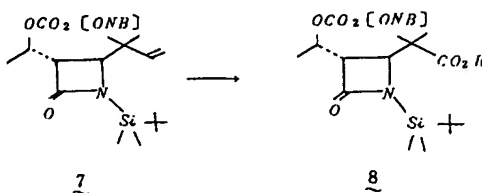
ONB= *O*-ニトロベンジル

0℃における無水条件下で、60 ml の塩化メチレン中の 6 (3.50 g) の溶液を、4-ジメチルアミノピリジン (3.32 g) と *O*-ニトロベンジルクロホルレート (5.88 g) で処理する。混合物を室温迄暖らしめ、1時間攪拌する。その結果の混合物を0.1 *N* の *HCl*、水、ブライン及び水で洗浄する。有機物層を分離し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  の上で乾燥し、真空中で蒸発せしめて粗生成物を得る。粗生成物は、20 ml のエーテル中に溶解し且つ-5℃で冷却し、*O*-ニトロベンジルアルコール (0.5 g) を生じ、これを濾過により分離す

る。HPLC (シリカゲル) により精製して40%エチルアセート/シクロヘキサンで溶離して 7a を得る。

#### 実施例 10

##### 8 の調製



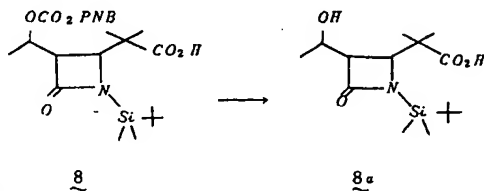
ドライな塩化メチレン (30 ml) 中の 7 (3.0 m モル) の溶液を、-78℃ (ドライアイス-アセトン) に冷やし、そしてオゾンの流れを、反応混合物が青色になる迄、泡入して通す。オゾン流をその後止め、そして青色消滅迄、窒素を泡入して通し、反応を追放する。固体の *m*-クロロ過安息香酸 (3.0 m モル) を加え、そして冷却浴をはずす。反応混合物が室温になつた時、フラスコを還流



濃縮器にとりつけ、混合物を3日間、還流で加熱する。真空中での溶媒の除去が、粗生成物を与え、これを8のために、シリカゲル（塩化メチレン中の氷酢酸2%）上でクロマトグラフにかける。

#### 実施例10a

##### 8aの調製



酸8（1.0 mモル）を、10% Pd/Cの0.1 mモルの存在で、1 atm H<sub>2</sub>のもとで、室温30分間、30 mlの酢酸エチル内で加水分解する。混合物を触媒から濾過する。濾過物を真空中で蒸発させ8aを与える。

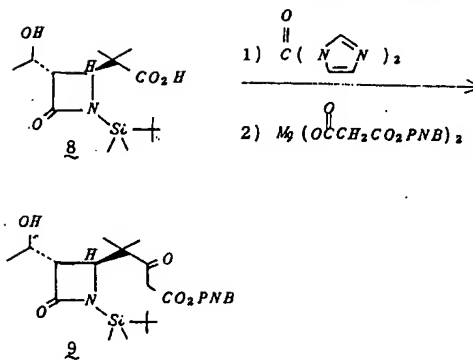
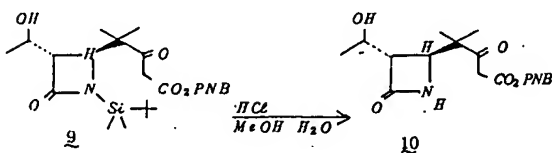
#### 実施例11

##### 9の調製

トリヒドロフランをポンプで除去しそして残渣をエーテルで滴定してマグネシウム塩を求める。このマグネシウム塩を次いで、最初の反応フラスコに加え、その結果生じた混合物を室温で18時間攪拌する。反応混合物を次いで、50 mlのエーテル中に注ぎ、0.5 Nの塩酸溶液（20 ml）、水（20 ml）、重炭酸ナトリウム飽和水溶液（20 ml）、ブラインで洗浄してそして硫酸マグネシウムの上で乾燥する。真空中の溶媒の除去で、粗生成物を得て、これをシリカゲル（エーテル）上でクロマトグラフにかけて9を求める。

#### 実施例12

##### 10の調製

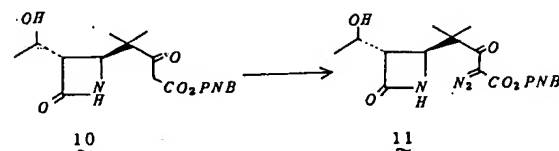


1, 1'-カルボニルジイミダゾール（110 mモル）を無水テトラヒドロフラン（5 ml）中の9（1.0 mモル）の溶液に、室温で、一度に加える。その結果生じた溶液を、室温で6時間攪拌する。第二のフラスコに、マグネシウムエトキシド（5 mモル）を、無水テトラヒドロフラン（25 ml）中のマロン酸（10 mモル）のモノ-p-ニトロベンジルエステルの溶液に一度に加える。その結果生じた混合物を、室温で1時間攪拌し次いでテ

20 mlの9：1（容積／容積）のメタノール水中の9（1.0 mモル）の溶液を、0℃に冷却する。濃塩酸（0.34 ml）を加え、その結果生じた溶液を0℃で15分間攪拌する。その後室温に暖ましめる。2.5時間後、室温で反応混合物を酢酸エチル（25 ml）で希釈し、水（10 ml）とブラインで洗浄し硫酸マグネシウムの上で乾燥して真空中で濃縮して10を求める。

#### 実施例13

##### 11の調製

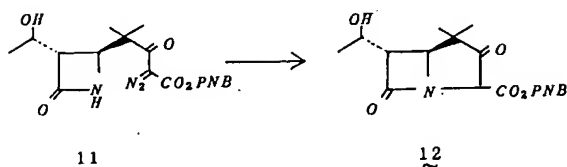


トリエチルアミン°（263 mg）を、ドライなアセトニトリル（6 ml）中の10（253 mg）とp-カルボキシベンゼンスルホンアジド（196 mg）の混合物に、0℃で注射器で加

える。添加を完了した時に、冷却浴をはずし、反応混合物を室温で1時間攪拌する。混合物をその後酢酸エチル(50 ml)で希釈し、そしてろ過する。ろ過物を真空中で濃縮し、残渣を短かいシリカゲルカラム(酢酸エチル)上でクロマトグラフにかけ11を求める。

## 実施例 14

## 12の調製



ドライなベンゼン(3 ml)中の11(5.64 mg)と酢酸ロジウム(II)(0.1 mg)との懸濁液を、10分間窒素を通して泡入れすることにより脱酸素化する。次いで混合物を、1時間、78℃に加熱する。加熱期間中、固体の発現物質が徐々に溶液中に入っていく。混合物を

200 mlのブラインで抽出する。各々の水性層をそれから、100 mlの $Et_2O$ で連続的に洗浄し戻す。組合せた $Et_2O$ 層を、無水 $MgSO_4$ の上で乾燥させ、ろ過し、そして $N_2$ 流のもとに濃縮する。結晶性の残渣を少量のエーテル中でスラリー化し、ろ過し、そして淡黄色の結晶を高真空下で乾燥して4.7 gのp-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノエタノール(65%収率)を得る。NMR( $CDCl_3$ ): TMSからの磁場降下(ppm) 8.18(d,  $J = 8 Hz$ , 芳香族プロトンオルソからニトロへ)、7.47(d,  $J = 8 Hz$ , 芳香族プロトンメタからニトロへ)、5.27(-NH-), 5.20(s,  $CH_2-NH-$ ), 赤外線吸収( $CHCl_3$ ) 溶液: カルボニル 1725  $cm^{-1}$ , 質量分析: 分子イオン- 256, 209で( $M-4.7$ ), 120で( $M-136$ ), 136で $+CH_2\phi_pNO_2$ 。

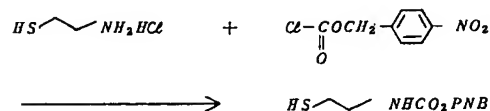
## 実施例 15 a

実施例 15の工程に従つて、アミノシクロプロピルチオールヒドロクロリドを、実施例

次いで冷却し、触媒を除くためにろ過し、そしてろ過物を真空中で濃縮して12を求める。

## 実施例 15

## p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノエタノールの調製

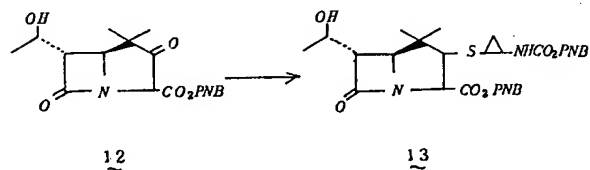


氷浴中攪拌のジエチルエーテル( $Et_2O$ ) 600 ml -  $H_2O$  75 mlに、システアミンヒドロクロリド 3.2 g(分子量=114; 28.1 mmol)を加える。75 mlの $H_2O$ 中の $NaHCO_3$  7.14 g(分子量84; 85 mmol)の溶液を加える。氷浴をはずし、そして室温で、270 mlの $Et_2O$ 中のp-ニトロベンジルクロロホルメート(分子量=216; 31.3 mmol) 6.75 gの溶液を、一時間に亘つて滴下しながら加える。更に10分後層を分離する。エーテル層を150 mlの0.25  $NHCl$ で、次い

15のシステアミンヒドロクロリドの代りに置き換えると、N-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノシクロプロピルチオールが得られる。

## 実施例 16

## 13の調製

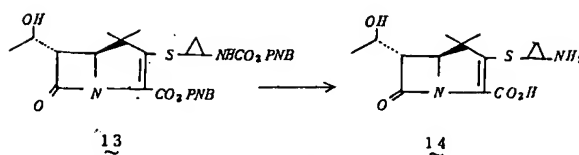


出発物質12(51 mg)を、アセトニトリル(3 ml)中に溶解する。そして、その結果生じた溶液を、0℃に冷却する。ジイソプロピルエチルアミン(22 mg)を注入器で加え、その結果生じた溶液を、ドライなアセトニトリル(1 ml)中の、新しく再結晶させたp-トルエンスルホン無水物(51 mg)の溶液の添加に先立つて、0℃で1時間攪拌す

る。その結果生じた溶液を、0℃で1時間攪拌して、*p*-ニトロベンジル 4, 4-ジメチル 3-(*p*-トルエンスルホニルオキシ)-6-[ヒドロキエチル 3-(*p*-トルエンスルホニルオキシ)-6-ヒドロキエチル]-1-アザニシクロ[3, 2, 0]ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボキシレートを与えるようにし、次いで-25℃に冷却する。ジイソプロピルエチルアミン(80.5 mg)を注入器で加え、その僅か後にドライなアセトニトリルの1 ml中に、*N*-*p*-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノシクロプロピルチオール(40 mg)の溶液を加える。反応混合物を次いで、70時間、冷蔵庫中に貯える。混合物を酢酸エチルの25 mlで希釈し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムの上で乾燥する。溶媒を真空中で除去し、粗生成物を求め、これはシリカゲル板上でクロマトグラフィーをし、13を得る。

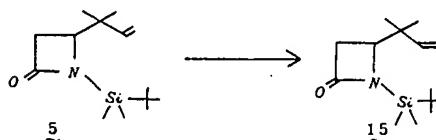
THF、20 mlをN<sub>2</sub>下におき、1.54 mlのジイソプロピルアミンで処理し、-78℃に冷却する。ヘキサン(5.6 ml)中の*n*-ブチルリチウム1.97 Mの溶液を、5分に亘つて滴下しながら加える。反応混合物を-78℃で10分間攪拌し、そして次に、15 ml THF中の5(2.14 g)で処理するが、THFは5分間に亘つて滴下しながら加えたものである。更に10分後、ヘキサメチルホスホルアミド(1.97 ml)を加える。混合物を更に10分間攪拌し、その後2 mlの沃化メチルで処理する。反応混合物を-78℃で15分間攪拌し、25℃にあたり、15分間攪拌する。反応混合物をEtOAcで希釈し、pH 7の磷酸塩バッファーで一度洗浄し、そして蒸発させる。残渣を、25%のEtOAc/C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>を溶離剤として用いてシリカゲル上クロマトグラフィーをして、15を得る。

## 実施例 17

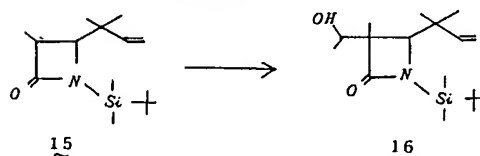


テトラヒドロフラン(2 ml)、0.1 M 磷酸水素ナトリウム溶液(1.4 ml)及び2-プロパノール(0.2 ml)中の、13と(10 mg)と10% *pd/c*-ポルホーヘルタイプとの混合物を、パールシエイカー40 psiで30分間、水素化する。混合物を次いで濾過し、触媒を水で洗浄する。組合せた濾過物と洗浄物を、酢酸エチル-エチルエーテルで抽出し、次いで~3 mlに濃縮し、凍結乾燥して14を得る。

## 実施例 18



## 実施例 19



無水テトラヒドロフラン中の新たに調製したリチウムジイソプロピルアミドの1.1当量の溶液に、-78℃で、窒素雰囲気下で、-78℃に冷却した無水テトラヒドロフラン中の15の溶液を加える。2分後、その結果生じたリチウムエノラートを3当量のアセトアルデヒドで処理する。溶液を30分間、-78℃で攪拌し、次いで水中に注ぐ。水性相を塩化ナトリウムで飽和し、酢酸エチルで抽出する。組合せた酢酸エチル溶液を硫酸マグネシウムの上で乾燥させ、そして濾過する。濾過物を減圧下で蒸発させ、粗生成物を生ずる。酢酸エチル/ベンゼンを用いるシリカゲル上のクロマトグラフィーによる精製で16を得る。

## 実施例 20

前記諸実施例の工程に従つて、本発明の化合物の調製に於いて有用な、下記の置換されたアセチジノンを、試薬の示唆した置換をする時、得る。

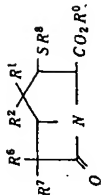
$R^1$	$R^2$	$R^6$	$R^7$
1.) $CH_3$	$CH_3$	H	
2.) $CH_3$	Et	H	$CH_3$
3.) $CH_3$		H	$C_6H_5C(=O)-$
4.) $CH_3$		H	$CH_3C(=O)-$
5.) $CH_3$		H	
6.) $CH_3$	ph	H	

$R^1$	$R^2$	$R^6$	$R^7$
14.) $CH_3$	Et	H	
15.) H		H	
16.)	$CH_3$	H	Ph-
17.) $CH_3$	$CH_3$	H	
18.) $CH_3$	H	H	
19.) $CH_3$	Et	H	
20.) $R^1 + R^2 =$ スピロシクロ プロピル	H	H	
21.) $CH_2CH_2Br$	$CH_3$	H	

$R^1$	$R^2$	$R^6$	$R^7$
7.) $CH_3$	$CH_3CH_2CH_2$	$CH_3$	
8.) Et	Et	$CH_3CH_2$	
9.) $CH_3$	H	$CH_3$	$CH_3C(=O)-$
10.) Et	$CH_3$	H	
11.) Et	Et	$CH_3$	
12.)	$CH_3$	$CH_3$	
13.) $CH_3$	$CH_3$	H	




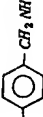


## 実施例 21

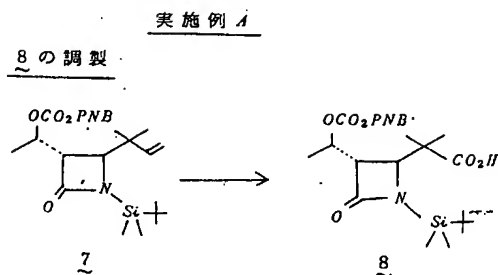
前記の本文と諸実施例に従つて、実施例 20 の  $\beta$ -ラクタムを、相当の二環式ケトエステルのための標準工程により行ない、それに続けてチオ側の鎖の選択を設定して脱保護すると（実施例 16 と 17）、下記のスぺース (I) を得る。



化合物	$R^1$	$R^2$	$R^6$	$R^7$	$R^0$	$R^8$
14.)		$CH_3$	$H$	$CH_3CH(OCH_2SCH_3) -$	$H$	$CH_3$
15.)	$Ph$	$CH_3$	$H$		$H$	$CH_3CH_2C(=NH)NH_2$
16.)	$CH_3$	$CH_3CH(CH_3) -$	$H$		$H$	
17.)	$CH_3$	$CH_3$	$H$		$Na^+$	
18.)	$Et$	$CH_3$	$H$		$H$	
19.)	$CH_3$	$CH_3$	$H$		$K^+$	$-CH_3$
20.)	$R^1 + R^2 = \text{シロシクロプロピル}$	$H$	$H$	$CH_3CB(OH) -$	$Na$	$NH \parallel -CH_2CH_2NHC(=O)H$

化合物	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>0</sup>	R <sup>8</sup>
1.)	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	HOCH <sub>2</sub>	N <sup>α+</sup>	
2.)	Et	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	N <sup>α+</sup>	
3.)	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	H		H	
4.)		H	H		K <sup>+</sup>	
5.)		-CH <sub>3</sub>	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C(OH)		-CH <sub>3</sub>

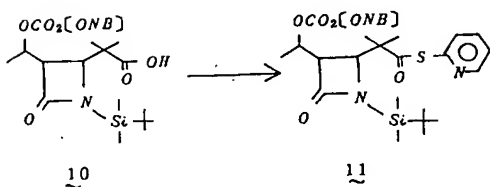
化合物	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>
6.)	$PhCH_2$	$CH_3$	H	$CH_3CH(N_3)-$	H	
7.)	$Ph$	$CH_3$	$-CH_3$	$CH_3CH(OH)-$	H	
8.)	$CH_3$	$CH_3$	$CH_3CH_2-$	$HOCH_2-$	$-CH_2-$	
9.)	$CH_3$	$CH_3$	$CH_3$	$CH_3C(=O)-$	H	$-CF_2CH_2NH_2$
10.)	$C_4H_9$	$-CH_2CH_2NH_2$	H	$\phi CH_2CH(OH)-$	H	$-Ph$
11.)	$Et$	$CH_3CH_2$	$CH_3$	$CH_3CH(OH)-$	H	
12.)	$CH_3$		$CH_3$	$HOCH_2-$	$Na^+$	$CH_3$
13.)		$CH_3$	H	$CH_3CH(OH)CH_2-$	$(C_2H_5)_4N^+$	$CH_2NH_2$



ドライな塩化メチレン中の (3.0 ml)、7 (3.0 m モル) の溶液を -78℃ (ドライアイス-アセトン) に冷やし、オゾンの流れを、反応混合物が青になる迄、泡入れ通す。次いでオゾン流を停止し、そして青色消滅迄、窒素を泡入れ通して反応を追放する。固体の m-クロロ過安息香酸 (3.0 m モル) を加えて、冷却浴をはずす。反応混合物が室温に達した時、フラスコを還流濃縮器に取りつけ、混合物を 3 日間、還流で加熱する。真空中での溶媒の除去後、粗生成物を得、これをシリカゲル (塩化メチレン-メチレン中の 2% 氷酢酸)

上でクロマトグラフィーをして、8とする。

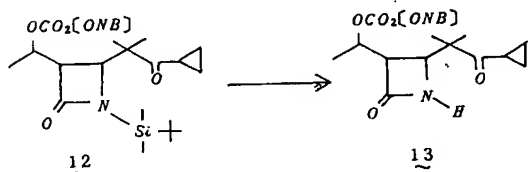
### 实施例 B



アゼチジノン 10 (0.851 g) を、20 ml  $CH_2Cl_2$  中に溶解し、 $N_2$  下で 0℃ に冷却する。塩化オキザリル (0.8 ml) を、5 分間に亘り、滴下しながら加え、次いで  $DMF$  の一滴を加える。混合物を 0℃ で 5 分間、そしてその後 25℃ で 15 分間攪拌する。溶媒と過剰の塩化オキザリルを減圧下で蒸発させる。残渣が所望の酸塩化物である。この酸性塩化物を、20 ml の  $CH_2Cl_2$  中に溶解し、 $N_2$  下で 0℃ に冷却する。メルカプトピリジン (0.4 g) とピリジン (0.8 ml) を加える。反応混合物を 0℃ で 5 分間、攪拌する。次いで、室温に近暖

ンゼンを用いた調製用 *t. b. c.* が、所望の生成物 13 を与える。

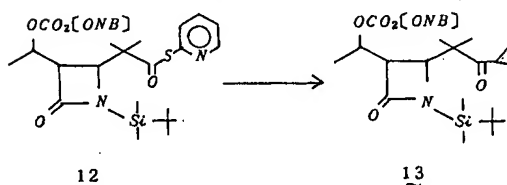
### 实施例 D



MeOH の 2.0 ml 中の 12 (1.0 m モル) の溶  
液を、0℃に冷却する。塩酸 (2.5 N、1 当  
量) を加え、その結果の溶液を、0℃で 1 時  
間、攪拌する。後、室温迄暖まらしめる。混  
合物を酢酸エチルで希釈し、水 (1.0 ml) と  
ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムの上で  
乾燥して、真空中で濃縮して 13 を与える。

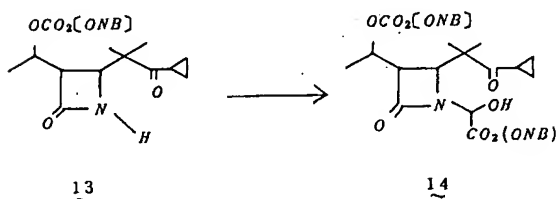
まらしめる。混合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で希釈し、水で洗淨し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  の上で乾燥させ、真空中で蒸発させる。残渣を、溶離剤として 50%  $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  を用いる、シリカゲル上でクロマトグラフィーを行ない、チオエステル 11 を与える。

### 实施例 C



2 ml T H F 中のチオエステル 12 (64 mg) を、臭化シクロプロピルマグネシウムの溶液 (Et<sub>2</sub>O 中 0.25 M、2.6 ml) で処理する。混合物を 0° で 1 時間攪拌せしめる。NH<sub>4</sub>Cl 飽和水溶液を加え、混合物を 10 分間攪拌せしめる。有機物層を分離する。水性相を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で二度、抽出する。一緒にした有機物層を乾燥し蒸発させる。シリカゲルと 50 % EtOAc / ペ

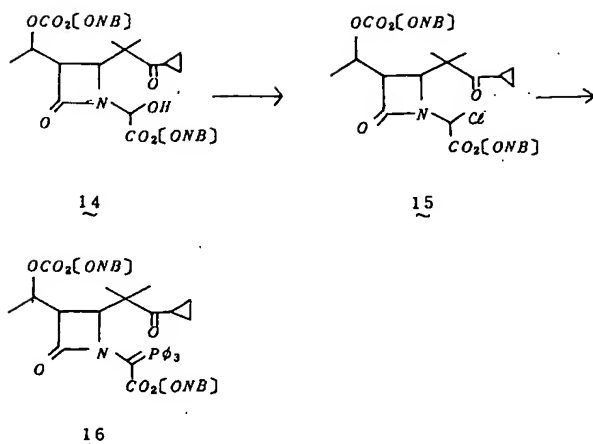
### 实施例 E



アセチジノン 13 (0.8 g) と p-ニトロベンジルグリオキシレートヒドレート (1.5 g) とを、ベンゼン (100 ml) 中で6時間還流する。共沸的に水を除去するため、ディーン・スタークのトラップに、反応装置を装置する。溶液を冷却し、蒸発し、50% EtOAc / シクロヘキサンで溶離するシリカゲル上でガスクロマトグラフをし、生成物 14 を与える。

### 実施例 F

## 16 の調製

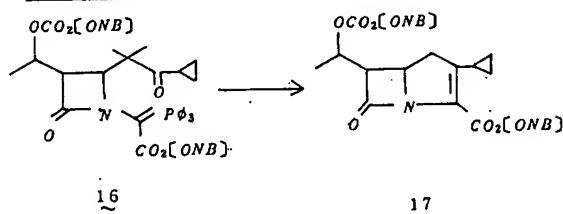


$N_2$ のもとに、 $-20^\circ\text{C}$ で、 $\text{THF}$  5 ml 中のカルビナール 14 (0.8 g) を、塩化チオニル (204 mg) とピリジン (136 mg) で、10 分間処理する。次いで混合物を室温に迄温めせしめる。混合物を 10 ml のベンゼンで希釈し、固体から濾過する。真空中での濾過物の蒸発が、期待の塩化物を与え、これを次いで、5 ml  $\text{DMF}$  中のトリフェニルフォスフィン

(468 mg) で処理し、室温で 1 時間、攪拌する。真空中での溶媒の蒸発後、残渣を 70 ml の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中に溶解し、0.5 M 磷酸ナトリウム緩衝液 (pH 6.9) で洗浄する。有機物を分離し、 $\text{MgSO}_4$  の上で乾燥させそして 30 分の酢酸エチル /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で溶離するシリカゲル上でクロマトグラフィーを行ない、16 を得る。

#### 実施例 G

##### 17 の調製

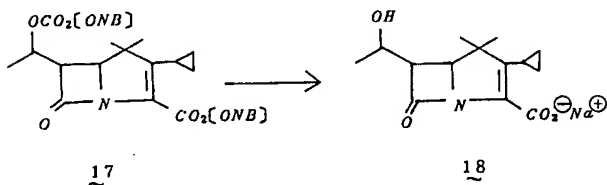


イリド 16 (61 mg) を 3 ml のキシレン中に溶解し、 $N_2$  下  $140^\circ$  で 1.5 時間、加熱する。混合物を  $25^\circ\text{C}$  に冷却する。減圧下でキシレンを除去する。シリカゲルプレート上でのクロマトグラフィーを行つた残渣が、所望の生成

物 17 を与える。

#### 実施例 H

##### 18 の調製

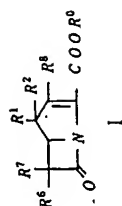


カルバベネムエステル 17 (10 mg) を、1 ml のジオクサン中に溶解する。溶液に、1 ml の水、0.2 ml のエタノール、1.0 ml の  $\text{NaHCO}_3$ 、及び 5 mg の 10 %  $\text{pd/c}$  を加える。混合物を 20 分間、40 psi で水素化する。

混合物を触媒から濾過する。そして濾過物を  $3 \times 5$  ml のエーテルで抽出する。水性層を分離して、XAD-2 カラムでクロマトグラフィーを行ない、水、次に 10 %  $\text{THF}$  / 水で溶離すると、表題の化合物 18 を与える。

#### 実施例 I

前行の本文並びに諸実施例による工程に従つて、下記の 1, 2, 6-置換-1-カルバデシアベン-2-エム-3-カルボン酸(I)が、示壁した試薬の置換をなした時、酷似して得られる。



第 V 表

化合物	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>0</sup>
1.)		H		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
2.)		H		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H
3.)		H		CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H

化合物	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>0</sup>
4.)		H		CH <sub>3</sub>		
5.)		H		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
6.)		H		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
7.)		H		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
7a.)		H		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H

化合物	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>0</sup>
8.)		H		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
9.)		H		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
10.)		CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
11.)		CH <sub>3</sub>		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H
12.)		H		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H

化合物	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>0</sup>
13.)		H		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
14.)		H		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
15.)		H		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
16.)		H		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
17.)		CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	Et	H
18.)		CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H



化合物	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>0</sup>
19.)		H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
20.)		H		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
21.)		H		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H
22.)		CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
23.)		H		CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H

化合物	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>0</sup>
24.)		H		CH <sub>3</sub>		H
25.)		H		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
26.)		H		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
27.)		H		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	H

## 実施例 J

## 医薬用組成物の調製

1, 1-ジメチル-6-(1-ヒドロキシメチル)-2-(2-アミノシクロプロピルチオ)-1-カルバペンテン-2-エム-3-カルボン酸を、20 mg のラクトース及び5 mg のステアリン酸マグネシウムと混合し、145 mg の混合物を3 番のゼラチンカプセル中に入れることにより、一個のユニット服用形を調製する。同様に、もつと多くの活性成分を使い、もつと少ないラクトースを使うことにより、別の服用形式を3 番のゼラチンカプセル中に詰め込むことができる。そして、145 mg の成分以上のものを一緒に混合する必要がある、圧縮錠剤やピルのようなもつと大きいカプセルも亦、調製することができる。下記の実施例は、医薬処方調剤を例示するものである：

## 錠剤

## 錠剤あたり

1, 1-ジメチル-6-(1-ヒドロキシメチル)-2-(2-アミノシクロプロピルチオ)-1-カルバペンテン-2-エム-3-カルボン酸	125 mg
磷酸ニカルシウム	192 mg
コーンスターチ U. S. P.	6 mg
ラクトース U. S. P.	190 mg
ステアリン酸マグネシウム	残余

活性成分を磷酸ニカルシウム、ラクトース及び約半量のコーンスターチと混和する。混合物を次いで15 % のコーンスターチペースト(6 mg)で粒化し、ざつとふるいにかける。45℃で乾かし、もう一度16 番ふるいを通す。コーンスターチの残りどステアリン酸マグネシウムを加え、混合物を、直径約0.5 インチ、おのおの80.0 mg の錠剤にプレスする。

## 腸管外投与用溶液

## アンプル

1, 1-ジメチル-6-(1-ヒドロキシメチル)-2-(2-アミノシクロプロピルチオ)-1-カルバペンテン-2-エム-3-カルボン酸

-2-(2-アミノシクロプロピルチオ)-1-

カルバデチアベン-2-エム-3-カルボン酸 500 mg

希釈剤：注射用無菌水 5 cc

眼薬用溶液

1, 1-ジメチル-6-(1-ヒドロキシメチル)

-2-(2-アミノシクロプロピルチオ)-1-

ルバデチアベン-2-エム-3-カルボン酸 100 mg

ヒドロキシプロピルメチルセルロース 5 mg

無菌水 1 ml迄

耳用溶液

1, 1-ジメチル-6-(1-ヒドロキシメチル)

-2-(2-アミノシクロプロピルチオ)-1-

カルバデチアベン-2-エム-3-カルボン酸 100 mg

無菌水 1 ml迄

局所軟膏

1, 1-ジメチル-6-(1-ヒドロキシメチル)

-2-(2-アミノシクロプロピルチオ)-1-

カルバデチアベン-2-エム-3-カルボン酸 100 mg

ポリエチレン グリコール 4000 U. S. P. 400 mg

ポリエチレン グリコール 400 U. S. P. 1.0グラム

## 第1頁の続き

優先権主張 ②1979年12月3日③米国(US)

④99285

②1979年12月3日③米国(US)

④99400

②1979年12月3日③米国(US)

④99451

⑦発明者 デイヴィッド・エッチ・シー  
アメリカ合衆国07726ニュージ  
ヤージー・マナラパン・コルビ  
ー・コート2

## 手続補正書(方式)

別紙のとおり、明細書1通を提出致します。

昭和56年4月9日

特許庁長官 島田春樹 殿

1. 事件の表示 昭和55年 特許願第169746号

2. 発明の名称 6-, 1-, 及び2置換-1-カルバデチアベン  
-2-エム-3-カルボン酸

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 アメリカ合衆国、ニュージャージー、ローウエイ  
イースト リンカーン アヴェニュー 126

氏 名 (名称) メルク エンド カムビー インコーポレーテッド

4. 代理人

(〒100) 住所 東京都千代田区丸の内3の2の3・富士ビル209号室

氏 名 弁護士 岡 部 正 夫  
(6444)

電話 (213) 1561 (代)

5. 補正命令の日付 昭和56年3月5日  
(発送日：昭和56年3月31日)

6. 補正の対象 「明細書」

7. 補正の内容 別紙のとおり

明細書の浄書(内容に変更なし)



(11)